

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 531**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.10.2012 PCT/JP2012/076257**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.04.2013 WO13054822**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2012 E 12781479 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2763979**

54 Título: **Compuestos de 1-arilcarbonil-4-oxi-piperidina útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:

07.10.2011 JP 2011222741

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2019

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;
YOSHIKAWA, MASATO;
ANDO, HARUHI y
FARNABY, WILLIAM JOHN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 716 531 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).

o más. También se ha informado que el 24-HC aumenta en pacientes con esclerosis múltiple con edades de 21 a 50 [documento no de patente 12: Neurosci. Lett., Vol.331, páginas 163–166, 2002]. Estos hallazgos sugieren que el Cyp46 (CH24H) está implicado en la patología de la esclerosis múltiple, y por lo tanto, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para la esclerosis múltiple.

- 5 La lesión cerebral traumática (también conocida como TBI (Traumatic brain injury) en la presente memoria descriptiva) es una condición que ejerce una influencia extremadamente perjudicial sobre la salud del individuo, para lo cual no se ha establecido una cura efectiva. En el proceso de reparación después del daño tisular en el TBI, se ha sugerido la reconstrucción de la membrana de las células nerviosas y la distribución de colesterol intracerebral activada junto con el crecimiento de las células gliales [documento no de patente 13: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., vol.102, páginas 8333–8338, 2005]. En un modelo de TBI de rata, se ha informado sobre una mayor expresión de Cyp46 (CH24H) después del trauma [Documento no de patente 14: J. Neurotrauma, vol. 25, páginas 1087–1098, 2008]. Por otra parte, también se ha informado que el 24-HC daña a las células nerviosas [Documento no de patente 8: Brain Res., vol.818, páginas 171–175, 1999], y, por lo tanto, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para la TBI.
- 10
- 15 Como un significado patológico del 24-HC en las enfermedades neurodegenerativas, se ha informado sobre una acción inflamatoria que refuerza la expresión de los genes en las células nerviosas [documento no de patente 15: NeuroReport, vol.16, páginas 909–913, 2005]. Además, se sugiere que una reacción de inflamación intracerebral acompañada por la activación de células gliales es una característica de un cambio patológico de las enfermedades neurodegenerativas [documento no de patente 16: Glia, vol.50, páginas 427–434, 2005]. En años recientes, también se ha informado sobre un efecto terapéutico mediante 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 lo tanto, la supresión de la inflamación intracerebral mediante la disminución de 24-HC por la inhibición de Cyp46 (CH24H) es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para las enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis lateral amiotrófica.
- 20
- 25

El glaucoma es la causa principal de la ceguera, y se la considera un problema social serio. Sin embargo, la presión intraocular normal de tipo estenosis de campo, que es el principal síntoma de la enfermedad, no tiene cura eficaz. En los últimos años, también se ha informado que el polimorfismo genético de Cyp46 (CH24H) asociado con un elevado 24-HC en la sangre está relacionado con el riesgo de la aparición de glaucoma [documento no de patente 18: Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol.50, páginas 5712–5717, 2009], y que un inhibidor de Cyp46 (CH24H) es prometedor como fármaco terapéutico o profiláctico para el glaucoma.

30

El espasmo es una enfermedad que ocurre a través de ataques con excitación eléctrica anormal de las células nerviosas intracerebrales. El espasmo es también uno de los hallazgos clínicos característicos de la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 19: Epilepsia, vol.47, páginas 867–872, 2006], y se ha informado que el espasmo se desarrolla frecuentemente en ratones transgénicos dobles APP/PS1 que es un tipo de modelo de la enfermedad de Alzheimer debido a la sobreexpresión de A β [documento no de patente 20: J. Neurosci, vol. 29, páginas 3453–3462, 2012.]. Se ha informado que la carbamazepina, que es un fármaco terapéutico para el espasmo, muestra un efecto mejorador de la memoria a corto plazo en una prueba de laberinto en la que se utiliza el modelo de espasmo de ratón [Documento no de patente 21: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, vol. 48, páginas 459–468, 1985]. Por lo tanto, en el modelo animal con síntomas de espasmos, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) que muestre un efecto mejorador de la memoria a corto plazo, es prometedor como fármaco terapéutico o profiláctico para el espasmo.

35

40

Dado que la esquizofrenia muestra una variedad de síntomas psicológicos, tales como alucinaciones, delirios, excitación, estado maníaco–depresivo, se han desarrollado fármacos terapéuticos para los mismos desde diversos ángulos. En los últimos años, se ha señalado que los cambios en el metabolismo del colesterol están involucrados en el carácter anormal de la actividad neural observada en la esquizofrenia [documento no de patente 22: 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 para las células nerviosas debida al 24-HC puede agravar los síntomas [documento no de patente 23: Psychoneuroendocrinology, vol.28, páginas 83–96, 2003]. Por lo tanto, un inhibidor del Cyp46 (CH24H) que inhiba el metabolismo del colesterol para dar 24-HC en el cerebro, es prometedor como un nuevo fármaco terapéutico o profiláctico para la esquizofrenia.

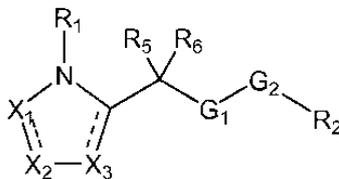
45

50

Ejemplos del compuesto que tiene una estructura similar al presente compuesto incluyen los siguientes compuestos.

55

El documento de patente 1 revela el siguiente compuesto:



en donde

X₁, X₂ y X₃ son independientemente, N, O, S, C;

5 G₁ es CR_aR_b, NR₇ o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno;

G₂ es un enlace simple, alquilo opcionalmente sustituido;

R₁ es arilo, heteroarilo que contiene nitrógeno;

R₂ es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₃ y R₄ son independientemente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido;

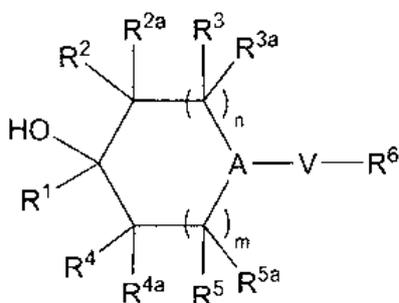
10 R₅, R₆, R₇ y R₈ son independientemente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido;

R₅ y R₆ en combinación forman opcionalmente oxo; y

R_a y R_b son independientemente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o similares,

como un agente para el tratamiento de enfermedad inflamatoria, enfermedad de Alzheimer.

El documento de patente 2 describe el siguiente compuesto:



15

en donde

V es carbonilo;

A es N o C(H);

R¹ es H, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido;

20 R², R^{2a}, R³, R^{3a}, R⁴, R^{4a}, R⁵ y R^{5a} son independientemente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido;

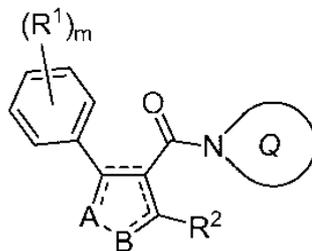
R⁶ es -R⁸-OR¹⁰, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁸ es un enlace simple, alquilenilo o alquilenilo; y

R⁹ y R¹⁰ son independientemente, H, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o similares,

25 as un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con la edad.

El documento de patente 3 describe el siguiente compuesto:



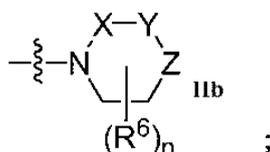
en donde

A-B es N-O, O-N o N(H)-N;

5 R¹ es H, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, hidroxilo, halógeno;

R² es H, arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆;

Q es un anillo que contiene nitrógeno (la siguiente fórmula (IIb))



R⁶ es H, hidroxilo, arilo;

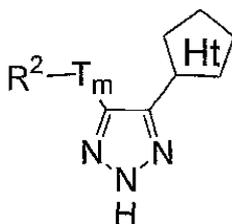
10 X, Y y Z son independientemente, O, NR⁷ o CR⁷₂;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₄, heteroaril-alquilo C₁₋₆, aril-alquilo C₁₋₆; y

n es 0-3,

como un agente para el tratamiento de enfermedades asociadas con enfermedad inmune, demencia, hipertensión, diabetes (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer)

15 El documento de patente 4 describe el siguiente compuesto:



en donde

Ht es un grupo heterocíclico (pirrol-3-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo, [1,2,3]triazol-4-ilo o tetrazol-5-ilo, el pirrol-3-ilo tiene R³ y Qn-R⁴ y el [1,2,4]triazol-3-ilo o [1,2,3]triazol-4-ilo tiene R³ o Qn-R⁴);

20 T y Q son independientemente, -C(O)-;

m y n son independientemente, 0-1;

R² es R;

R³ es R⁷, halógeno, ciano;

R es un grupo hidrocarbonado C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₆₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀; y

25 R⁷ es H, un grupo hidrocarbonado C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o similares,

como un agente para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedad de Alzheimer.

Listado de documentos

Documento de patente

Documento de patente 1: WO 2009/117421

5 Documento de patente 2: WO 2008/134547

Documento de patente 3: WO 2008/011453

Documento de patente 4: WO 02/088097

Documento no de patente

Documento no de patente 1: Science, vol. 261, 921–923, 1993

10 Documento no de patente 2: Neurobiol. Aging, vol. 24, 421–426, 2003

Documento no de patente 3: Mol. Psychiatry, vol. 8, 635–638, 2003

Documento no de patente 4: Neurosci. Lett., vol. 328, páginas 9–12, 2002

Documento no de patente 5: J. Biol. Chem., vol. 279, páginas 34674–34681, 2004

Documento no de patente 6: Neurosci. Lett., vol. 324, páginas 83–85, 2002

15 Documento no de patente 7: Neurosci. Lett., vol. 397, páginas 83–87, 2006

Documento no de patente 8: 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

Documento no de patente 11: J. Neurosci. Res., vol. 85, páginas 1499–1505, 2007

20 Documento no de patente 12: Neurosci. Lett., vol. 331, páginas 163–166, 2002

Documento no de patente 13: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 102, páginas 8333–8338, 2005

Documento no de patente 14: 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

25 Documento no de patente 17: Mol. Neurodegeneration, vol. 4, páginas 47–59, 2009

Documento no de patente 18: 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: J. Neurosci., vol. 29, páginas 3453–3462, 2012

Documento no de patente 21: J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, vol. 48, páginas 459–468, 1985

30 Documento no de patente 22: J. Psychiatry Neurosci., vol. 36, páginas 47–55, 2011

Documento no de patente 23: Psychoneuroendocrinology, vol. 28, páginas 83–96, 2003

Compendio de la invención

Problemas por resolver por medio de la invención

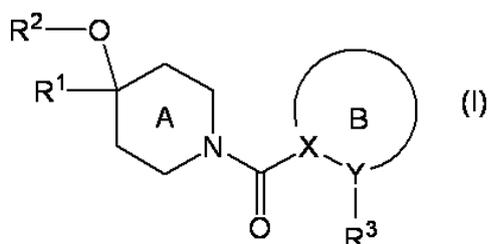
35 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene una acción inhibitoria de CH24H superior, que es de utilidad como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple).

Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron intensivos estudios en un intento por resolver el problema antes mencionado y hallaron que un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) tiene una acción inhibitora de CH24H superior, que dio como resultado la culminación de la presente invención.

5 Conforme a ello, la presente invención proporciona lo siguiente.

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



en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

10 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno

15 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano, y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y

20 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆;

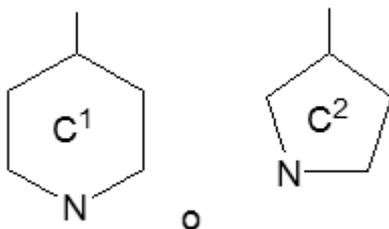
25 R³ es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 30
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ y
 - (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ o una de sus sales

[2] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde R^3 es un grupo representado por



en donde

5 anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

10 [3] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)$ -anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

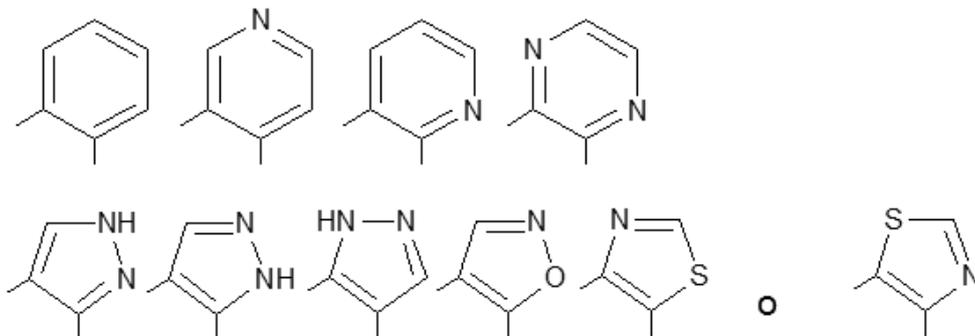
(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} y

15 (4) un grupo alquilendioxi C_{1-6} .

[4] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde anillo B es



cualquiera de los cuales, además de R^3 y $-C(=O)$ -anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

20 (1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C_{1-6} y

(4) un grupo alquilendioxi C_{1-6} .

[5] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno.

25 [6] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, que es (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona o una de sus sales.

[7] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, que es 2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una de sus sales.

[8] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, que es 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una de sus sales.

[9] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado, que es (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona o una de sus sales.

5 [10] Un medicamento que comprende el compuesto o sal del punto [1] antes mencionado.

[11] El medicamento del punto [10] antes mencionado, para usar en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

10 [12] El medicamento para usar según el punto [11] antes mencionado, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

[13] El compuesto o sal del punto [1] antes mencionado para usar en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.

15 [14] El compuesto o sal del punto [13] antes mencionado, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

[15] Una combinación que comprende

20 (1) un compuesto seleccionado de (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona, 2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona, 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona, (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona, y una de sus sales, y

(2) un fármaco concomitante.

Efecto de la invención

25 El compuesto (I) tiene una acción inhibitoria de CH24H superior, que es de utilidad como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple).

(Descripción detallada de la invención)

En la presente memoria descriptiva, el "átomo de halógeno" implica 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 C₁₋₆" significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alcoxi C₁₋₆" significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi.

35 En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) alquilendioxi C₁₋₆" significa, por ejemplo, metilendioxi, etilendioxi.

En la presente memoria descriptiva, el "(grupo) arilo C₆₋₁₄" significa, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo.

40 En la presente memoria descriptiva, el "grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros" es un grupo que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (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-isotiazolil), 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), 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-il), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo).

En la presente memoria el “grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente 5 o 6 miembros)” es un grupo que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 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), tetrahidrofurilo (por ejemplo, tetrahidrofurano–3–ilo, tetrahidrofurano–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), dihidropiridino (por ejemplo, dihidropiridino–1–ilo, dihidropiridino–2–ilo, dihidropiridino–3–ilo, dihidropiridino–4–ilo), tetrahidropiridino (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 aromático de 5 o 6 miembros” incluyen furilo (por ejemplo, 2–furilo, 3–furilo), tienilo (por ejemplo, 2–tienilo, 3–tienilo), piridilo (por ejemplo, 2–piridilo, 3–piridilo, 4–piridilo), pirimidino (por ejemplo, 2–pirimidino, 4–pirimidino, 5–pirimidino), piridazino (por ejemplo, 3–piridazino, 4–piridazino), pirazino (por ejemplo, 2–pirazino), 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), 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), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4–triazin–1–ilo, 1,2,4–triazin–3–ilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros” incluyen un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Sus ejemplos incluyen piridilo (por ejemplo, 2–piridilo, 3–piridilo, 4–piridilo), pirimidino (por ejemplo, 2–pirimidino, 4–pirimidino, 5–pirimidino), piridazino (por ejemplo, 3–piridazino, 4–piridazino), pirazino (por ejemplo, 2–pirazino), 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), 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), triazinilo (por ejemplo, 1,2,4–triazin–1–ilo, 1,2,4–triazin–3–ilo).

En la presente memoria descriptiva, el “anillo aromático de 5 o 6 miembros” significa, por ejemplo, benceno, un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “heterociclo aromático de 5 o 6 miembros” incluyen un heterociclo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, 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 furano, tiofeno, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina.

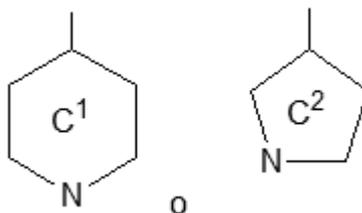
En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del “heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros” incluyen un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros que contiene, como átomo constituyente del anillo además de átomos de carbono, al menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente que

contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y un átomo de nitrógeno. Sus ejemplos incluyen piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina.

Cada símbolo de la fórmula (I) se explica a continuación.

- 5 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano y
- 10 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 15 (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 20 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano y
- (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).
- 25 R¹ es preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano y
- 30 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo).
- R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) preferiblemente, un átomo de hidrógeno.
- 35 R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R³ es preferiblemente un grupo representado por



en donde

5 anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

10 En la fórmula (I), anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)- anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)- anillo B.

15 En la fórmula (I), anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y

20 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

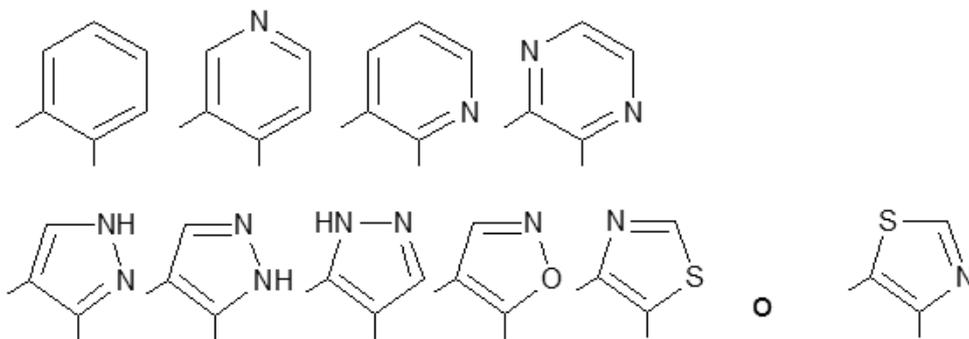
preferiblemente benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

25 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi), particularmente preferible



30 cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes

seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 5
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi).

En otra realización preferible, el anillo B es preferiblemente, un anillo aromático de 6 miembros (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno preferiblemente, benceno, piridina o pirazina), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 10
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi).

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

[El compuesto A]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 20
- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 25
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
 - (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo));

R³ es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

30 anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- 35
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

o una de sus sales.

40

[El compuesto B1]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 10 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

- 15 R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

- 20 anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
- 25 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

o una de sus sales.

[El compuesto B2]

El compuesto (I), en donde

- 30 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 35 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
- (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

- 40 R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

anillo B es un anillo aromático de 6 miembros (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno preferiblemente, benceno, piridina o pirazina), que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilendioxi C_{1-6} (por ejemplo, metilendioxi),

10 o una de sus sales.

[El compuesto C]

El compuesto (I), en donde

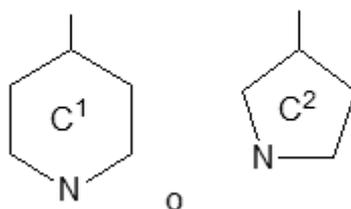
R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 15
- (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- 20
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
 - (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

R^3 es un grupo representado por



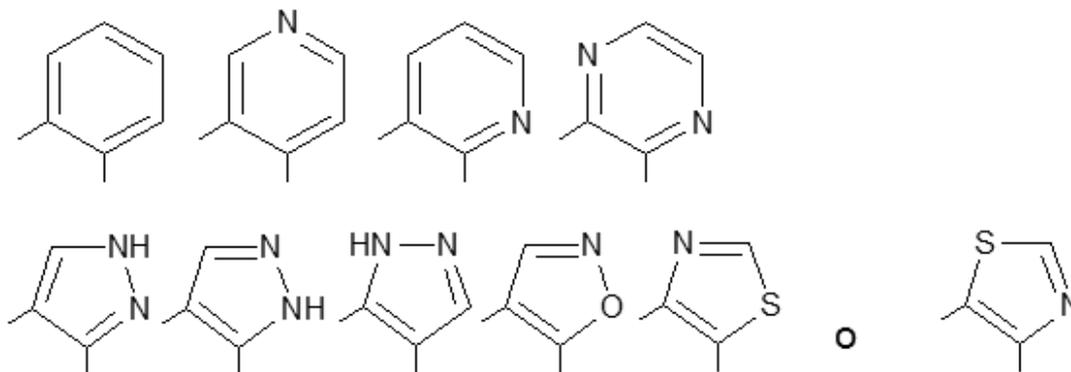
25 en donde

anillo C^1 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

- 30
- anillo C^2 es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno, (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y

anillo B es



cualquiera de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilendioxi C_{1-6} (por ejemplo, metilendioxi),

10 o una de sus sales.

[El compuesto D1]

El compuesto (I), como se define en la reivindicación 1 pero con características preferidas entre paréntesis, en donde

15 R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

20 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

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

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

25 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

30 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo))

(preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

- 5 anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 10 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

- 15 o una de sus sales.

[El compuesto D2]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 20 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (b) un grupo ciano y
 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 25 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

- 30 R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 35 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
 40 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

o una de sus sales.

[El compuesto E1]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 10 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- 15 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- 20

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

- 25 R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

- 30 anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),
- 35

o una de sus sales.

[El compuesto E2]

El compuesto (I), en donde

- 40 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

5 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

10 R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

15 anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y

20 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

o una de sus sales.

[El compuesto E3]

El compuesto (I), en donde

25 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo ciano y

30 (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

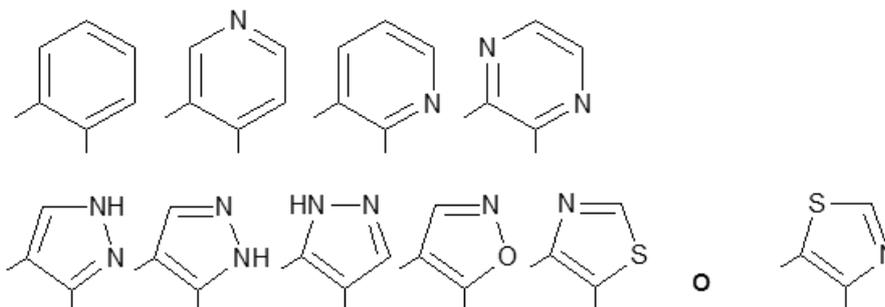
(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

35 R³ es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es



cualquiera de los cuales es, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 5 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 (2) un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (3) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) y
 (4) un grupo alquilendioxi C_{1-6} (por ejemplo, metilendioxi),

10 o una de sus sales.

[El compuesto F1]

El compuesto (I), en donde

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 15 (1) un grupo arilo C_{6-14} (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 (b) un grupo ciano y
 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

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

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

25 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

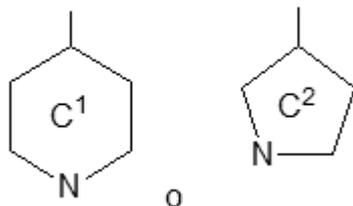
(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

30 (c) un grupo alcoxi C_{1-6} (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} (preferiblemente, un grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

R³ es un grupo representado por



en donde

5 anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

10 anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 15
- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
 - (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y
 - (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

20 o una de sus sales.

[El compuesto F2]

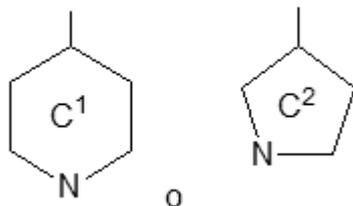
El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- 25
- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - (b) un grupo ciano y
 - (c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
 - 30 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y
 - (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

R³ es un grupo representado por



en donde

5 anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

10 anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (preferiblemente, benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina) (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), que, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

15 (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

o una de sus sales.

20 [El compuesto G1]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

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

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

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

35 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

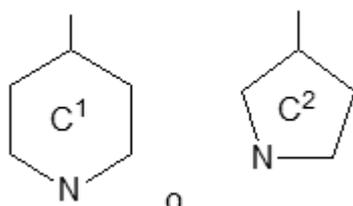
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

5 R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo)) (preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

R³ es un grupo representado por



en donde

10 anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

(preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

15 anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

20 (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y

(4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

25 o una de sus sales.

[El compuesto G2]

El compuesto (I), en donde

R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

30 (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

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

(b) un grupo ciano y

(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

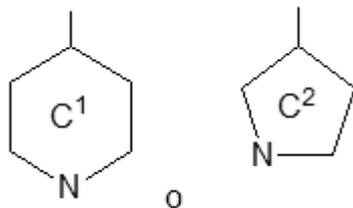
35 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

(3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo))

(preferiblemente, un átomo de hidrógeno);

R³ es un grupo representado por



en donde

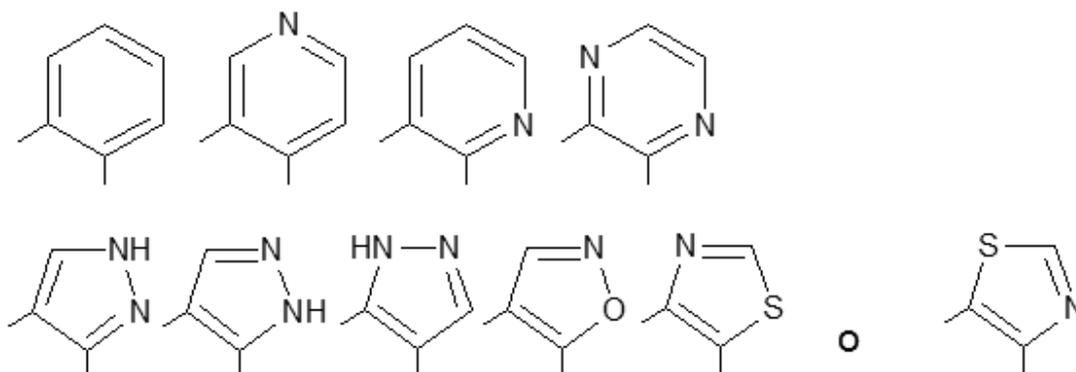
- 5 anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

- 10 (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es



- 15 cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),
- (2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y

- 20 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

o una de sus sales.

[El compuesto G3]

El compuesto (I), en donde

- 25 R¹ es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferiblemente, un grupo alquilo C₁₋₃ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo)) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

- (1) un grupo arilo C₆₋₁₄ (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano y

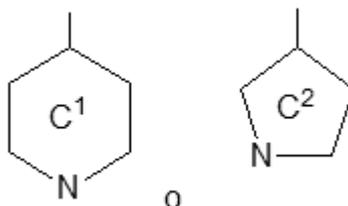
(c) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo) y

5 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, tiazolinilo);

R² es un átomo de hidrógeno;

R³ es un grupo representado por



en donde

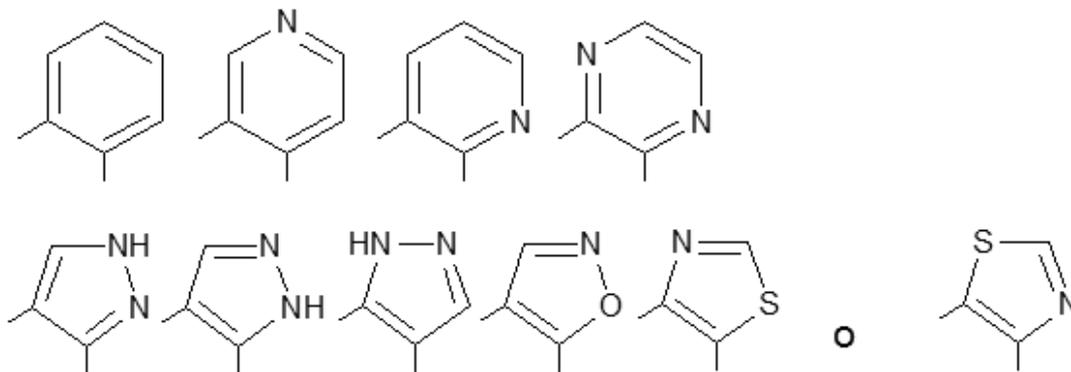
10 anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

15 (preferiblemente, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo u oxazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R¹, R²-O- y -C(=O)-anillo B; y

anillo B es



20 cualquiera de los cuales es, además de R³ y -C(=O)-anillo A, opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

(1) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro),

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, ter-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo, metoxi) y

25 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆ (por ejemplo, metilendioxi),

o una de sus sales.

[El compuesto G4]

El compuesto (I) seleccionado de

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona,

2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona,

5 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona y

(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

o una de sus sales.

10 Cuando el compuesto (I) está en forma de una sal, ejemplos del mismo incluyen sales de metal, una sal de amonio, sales con base orgánica, sales con ácido inorgánico, sales con ácido orgánico, sales con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario; una sal de aluminio. Los ejemplos preferibles de la sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, diciclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido inorgánico incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal con ácido orgánico incluyen sales 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 bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido básico incluyen sales con arginina, lisina, ornitina. Los ejemplos preferibles de la sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico.

15 De éstos, una sal farmacéuticamente aceptable es preferible. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, los ejemplos del mismo incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio), sal de amonio, y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, los ejemplos del mismo incluyen sales con ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y sales con ácido orgánico tal como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico.

[Método de Producción]

30 El compuesto de la presente invención y los compuestos de partida se puede producir por un método de por si conocido, por ejemplo, mediante el método mostrado en el siguiente esquema. En lo que sigue, la expresión "temperatura ambiente" significa en general de 0 a 40 °C y, a menos que se especifique lo contrario, cada símbolo en las fórmulas químicas descritas en los esquemas es como se definió 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 invención. El compuesto obtenido en cada etapa puede utilizarse directamente como mezcla de reacción o como un producto en bruto para la siguiente reacción. También puede ser aislado de una mezcla de reacción mediante un método convencional, y puede ser fácilmente purificado mediante un medio de separación tal como recristalización, destilación, cromatografía. Cuando el compuesto de la fórmula está disponible comercialmente, también es posible utilizar en forma directa un producto disponible comercialmente. Cuando cada anillo en la fórmula (1) tiene un sustituyente, el precursor correspondiente también tiene un sustituyente similar.

45 Cuando el compuesto de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo heterocíclico, estos grupos pueden estar protegidos por un grupo protector de uso general en la química de los péptidos. Al eliminarse el grupo protector según sea necesario después de la reacción, es posible obtener el compuesto objetivo deseado. La protección y desprotección pueden realizarse de acuerdo con un método de por si conocido, por ejemplo, el método descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed.", John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter GM Wuts). En los esquemas siguientes, P¹ es un grupo protector del carboxi, y P² es un grupo protector para el átomo de nitrógeno de amina o amida, y es posible utilizar el grupo protector conocido de por sí. Por ejemplo, P¹ es preferiblemente un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo ter-butilo o similar, y P² es preferiblemente un grupo ter-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo bencilo o similares.

55 Los ejemplos del "grupo saliente" para LG¹ – LG⁴ incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo), alquilsulfoniloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con átomo(s) de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo) (por ejemplo, metansulfoniloxi, etansulfoniloxi, trifluorometansulfoniloxi), arilsulfoniloxi C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido con grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-

- etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo) (por ejemplo, bencensulfonilo, p-toluensulfonilo), alquilsulfonilo C₁₋₆ (por ejemplo, metansulfonilo, etansulfonilo). Además, un sustituyente capaz de convertirse en un grupo saliente está comprendido en LG¹ – LG⁴ y se puede convertir en un grupo saliente por reacción conocida de por sí en una etapa deseada. Por ejemplo, cuando LG¹ – LG⁴ es un grupo metililo, se convierte en un grupo metansulfonilo por reacción de oxidación.
- 5 Cada una de las siguientes etapas se puede llevar a cabo sin disolvente o disolviendo o suspendiendo el compuesto de material de partida en un disolvente apropiado anterior a la reacción. En este caso, el disolvente se puede usar solo o dos o más tipos de estos disolventes se pueden mezclar y usar en una relación apropiada. Los ejemplos específicos del disolvente usado para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes.
- 10 alcoholes: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, ter-butilo alcohol, 2-metoxietanol.
éteres: éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano.
hidrocarburos aromáticos: benceno, clorobenceno, tolueno, xileno.
hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano.
- 15 amidas: N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica.
hidrocarburos halogenados: diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano.
nitrilos: acetonitrilo, propionitrilo.
sulfóxidos: dimetilsulfóxido.
bases orgánicas aromáticas: piridina, lutidina.
- 20 anhídridos ácidos: anhídrido acético.
ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico.
ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico.
ésteres: acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo.
cetonas: acetona, metiletilcetona.
- 25 Los ejemplos específicos de la base o depurador de ácidos usados para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen lo siguiente.
bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio.
sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrógeno-carbonato de sodio.
- 30 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.
alcóxidos de metal: metóxido de sodio, epóxido de sodio, ter-butóxido de potasio.
hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, hidruro de potasio.
- 35 amidas de metales: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio.
reactivos de litio orgánico: metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, ter-butil-litio.
Los ejemplos específicos del ácido o catalizador ácido usados para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen lo siguiente.
ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico.
- 40 ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido 10-canforsulfónico.
ácido de Lewis: complejo de trifluoruro de boro-éter, yoduro de zinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc

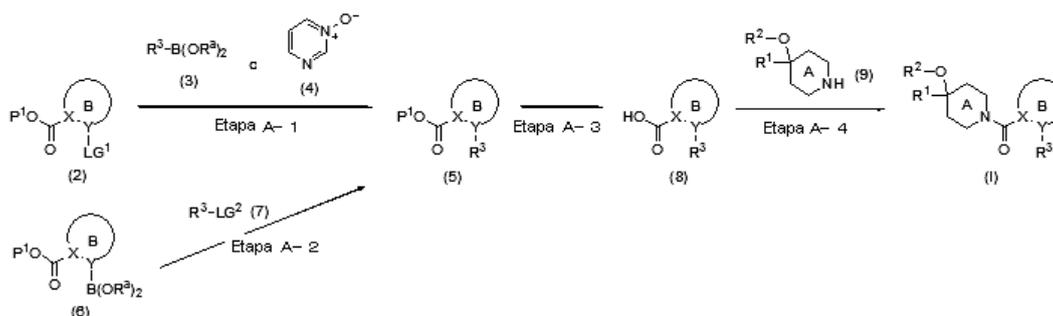
anhidro, cloruro de hierro anhidro.

El compuesto (I) se puede sintetizar, por ejemplo, de acuerdo con el Método de producción A, Método de producción B explicados a continuación.

5 Los símbolos en cada esquema en el método de producción son como se definieron con anterioridad, a menos que se especifique otra cosa. En cada reacción en el Método de producción A y B, R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo) o dos R^a en combinación forman opcionalmente un anillo como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

10 [Método de producción A]

(Esquema 1)



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

15 El compuesto de la presente invención se puede producir por medio de una secuencia de etapas de reacción de Etapa A-1 a Etapa A-4.

(Etapa A-1)

20 El compuesto (5) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3) o el compuesto (4) ($R^3 = 4$ -pirimidinilo). La reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de metal. El catalizador de metal es preferiblemente, un compuesto de paladio [por ejemplo, acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0), un complejo de acetato de paladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]. La cantidad del catalizador de metal para usar es de aproximadamente 0,000001 – 1,0 mol por 1 mol de compuesto (2). El catalizador de metal se puede emplear junto con un ligando de fosfina. La cantidad del ligando de fosfina para usar es de aproximadamente 0,01 – 5 mol por 1 mol de compuesto (2). Ejemplos del ligando de fosfina incluyen trifenilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, tri-ter-butilfosfina. Además, se puede usar una sal como tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfina. La reacción se lleva a cabo en general en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas, sales básicas. Si se desea, la reacción se puede llevar a cabo por adición de un aditivo tal como cianuro de cobre (I), bromuro de cobre (I). La cantidad de compuesto (3) o compuesto (4) para usar es de aproximadamente 0,8 – 10 moles por 1 mol de compuesto (2). La cantidad de la base para usar es de aproximadamente 1 – 20 mol por 1 mol de compuesto (2). La cantidad del aditivo para usar es de aproximadamente 0,000001 – 5,0 moles por 1 mol de compuesto (2). Cuando se usa un catalizador de metal inestable al oxígeno para la reacción, la reacción se lleva a cabo preferiblemente, en una corriente de un gas inactivo tales como gas argón, gas nitrógeno. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, ésteres, agua, disolventes mixtos de ellos. Si bien el tiempo de reacción varía según el reactivo o disolvente por usar, es en general de 1 min – 200 h. La temperatura de reacción es preferiblemente, 0 – 150°C. Además, la reacción se puede llevar a cabo con irradiación de microondas a fin de promover la reacción.

(Etapa A-2)

40 El compuesto (5) también se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (6) con el compuesto (7). La reacción se lleva a cabo de la misma manera que en la Etapa A-1.

Si se desea, el compuesto (5) producido en la Etapa A-1 o la Etapa A-2 se puede someter a una etapa de reducción. Por ejemplo, cuando el compuesto (5) contiene N-óxido o un átomo de halógeno, se elimina por una reacción de reducción conocida de por sí usando paladio sobre carbono.

(Etapa A-3)

El compuesto (8) se puede producir eliminando el grupo protector P¹ del compuesto (5). La eliminación del grupo protector 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, 3rd Ed", John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts).

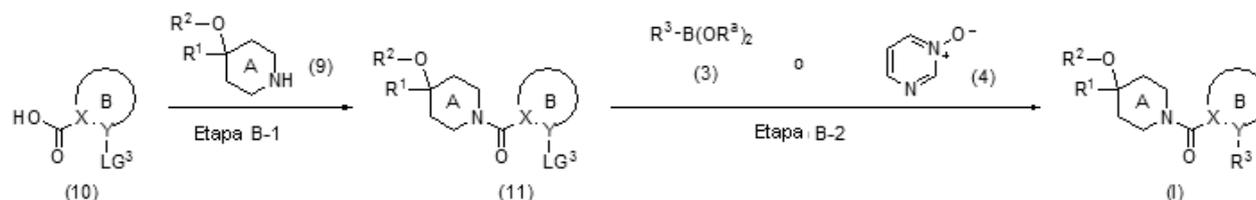
El compuesto (8) también se puede producir de acuerdo con un método conocido de por sí o un método análogo.

(Etapa A-4)

El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar ácido carboxílico (8) o uno de sus derivados reactivos con el compuesto (9). Los ejemplos del derivado reactivo del ácido carboxílico incluyen haluros de ácido tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido; amidas ácidas con pirazol, imidazol, benzotriazol,; anhídridos de ácidos mixtos con ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico; azidas de ácido; ésteres activados tales como éster de dietoxifosfato, éster de difenoxifosfato, éster de p-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitrofenilo, éster de cianometilo, éster de pentaclorofenilo, éster con N-hidroxisuccinimida, éter con N-hidroxi-ftalimida, éster con 1-hidroxibenzotriazol, éster con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol, éster con 1-hidroxi-1H-2-piridona; tioésteres activados tales como tioéster de 2-piridilo, tioéster de 2-benzotiazolilo. El compuesto (I) también se puede producir haciendo reaccionar directamente el ácido carboxílico (8) con el compuesto (9) en presencia de un agente de condensación apropiado, en lugar de usando el derivado reactivo. Ejemplos del agente de condensación incluyen carbodiimidias N,N'-disustituidas tales como N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC); azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol; agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxiclورو de fósforo, alcoxiacetileno; 2-halogenopiridinios tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio; fosforilcianuros tales como dietilfosforilcianuro,; hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU). Cuando se usa un agente de condensación, la reacción se considera en progreso por medio de un derivado reactivo de ácido carboxílico (8). La cantidad de carboxílico (8) o uno de sus derivados reactivos para usar es, en general, de aproximadamente 0,8 - 5 moles por 1 mol de compuesto (9). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, sus ejemplos preferibles incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, bases orgánicas aromáticas, disolventes mixtos de ellos. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una sal básica, una base orgánica, o similares a fin de promover la reacción. Además, cuando se libera una sustancia ácida debido a la reacción, una sal básica, una base orgánica se puede emplear a fin de eliminarlos del sistema de reacción. Si bien el tiempo de reacción varía según el reactivo o disolvente por usar, es en general de 10 min - 72 h. La temperatura de reacción es preferiblemente, 0 - 100°C.

[Método de producción B]

(Esquema 2)



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

El compuesto (I) también se puede producir por medio de una secuencia de etapas de reacción de Etapa B-1 a Etapa B-2.

(Etapa B-1)

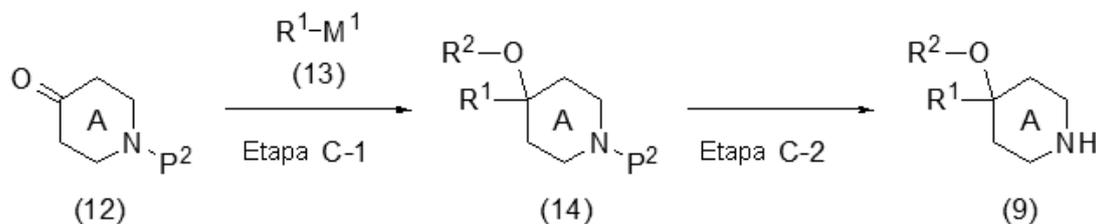
El compuesto (11) se puede producir haciendo reaccionar ácido carboxílico (10) o uno de sus derivados reactivos con el compuesto (9). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa A-4.

(Etapa B-2)

El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (11) con el compuesto (3) o compuesto (4) (R³ = 4-pirimidinilo). La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en la Etapa A-1.

[Método de producción C]

(Esquema 3)



5 en donde M^1 es un resto de átomo de magnesio y de átomo de halógeno derivado del reactivo de Grignard o un resto de átomo de litio derivado del reactivo de litio orgánico; y los otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

El compuesto (9) puede ser un producto disponible comercialmente o se puede producir por medio de una secuencia de etapas de reacción de Etapa C-1 a Etapa C-2. Alternativamente, el compuesto (9) también se puede producir de acuerdo con un método conocido de por sí o un método análogo.

10 (Etapa C-1)

El compuesto (14), en donde R^2 es un átomo de hidrógeno se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (12) con un reactivo de metal orgánico (13). Ejemplos del reactivo de metal orgánico incluyen los reactivos de Grignard, reactivos de litio orgánico. La cantidad del reactivo de metal orgánico para usar es de aproximadamente 1 – 10 moles por 1 mol de compuesto (12). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte a la reacción. Si bien el disolvente no está limitado en particular siempre que proceda la reacción, sus ejemplos preferibles incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, disolventes mixtos de ellos. Si bien el tiempo de reacción varía según el reactivo o disolvente por usar, es en general de 10 min – 100 h. La temperatura de reacción es preferiblemente, $-78 - 50^\circ\text{C}$.

20 Si se desea, el compuesto obtenido se puede someter a una etapa de alquilación. Por ejemplo, el compuesto obtenido se puede hacer reaccionar con un compuesto representado por $R^{2a}LG^4$, en donde R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, en presencia de una base.

(Etapa C-2)

25 El compuesto (9) se puede producir por eliminación del grupo protector P^2 de compuesto (14). La eliminación del grupo protector 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, 3rd Ed", John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts).

El compuesto de partida y/o el intermedio de producción para el compuesto (I) antes mencionado puede formar una sal, que no está limitada en particular siempre que la reacción se puede llevar a cabo y, por ejemplo, se usan aquellas similares a las sales opcionalmente formadas por el compuesto (I) antes mencionado.

30 Como para los isómeros configuracionales (formas E, Z) del compuesto (I), se pueden aislar y purificar cuando se produce la isomerización, por ejemplo, por un medio de separación general tal como extracción, recristalización, destilación, cromatografía y se puede producir un compuesto puro. Además, también es posible isomerizar un enlace doble por medio de los métodos descritos en Jikken Kagaku Kouza (Courses in Experimental Chemistry) 14 (The Chemical Society of Japan ed), páginas 251 a 253, 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed), páginas 273 a 274 o un método conforme a ello, usando calentamiento, un catalizador ácido, un complejo de metales de transición, un catalizador de metal, un catalizador radical, irradiación de luz o un catalizador de base fuerte y obtener el correspondiente isómero puro.

35 Si se desea, el compuesto (I) se puede sintetizar realizando 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 carbonos y reacción de intercambio de sustituyente sólo o dos o más de ellas en combinación.

45 En cualquiera de las reacciones antes mencionadas, cuando el compuesto tiene un grupo funcional como un grupo amino, un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo, la reacción se puede llevar a cabo después de usar en general un grupo protector en la química de los péptidos se introduce en estos grupos. Al eliminar el grupo protector de ser necesario después de la reacción, se puede obtener el compuesto objeto.

- Los ejemplos del grupo protector incluyen formilo; alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo), fenilcarbonilo, alcoxi C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo), feniloxicarbonilo, aralquil C₇₋₁₀-oxi-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo), tritilo, ftaloilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquil C₁₋₆-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo), nitro. La cantidad de sustituyentes es, por ejemplo, 1 a 3.
- El método de eliminación del grupo protector puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de por si conocido, y, por ejemplo, puede utilizarse un método en el que se utiliza un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metil-ditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, un método de reducción.
- El compuesto así obtenido (I), otro intermedio de reacción necesario y los compuestos de partida de los mismos, puede ser aislados y purificados a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método de por si conocido, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía preparativa líquida de alto rendimiento (HPLC preparativa), cromatografía líquida preparativa de presión moderada (LC preparativa de presión moderada).
- Es posible producir una sal del compuesto (I) mediante un método de por si conocido. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) es un compuesto básico, se le puede producir mediante la adición de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico, o cuando el compuesto (I) es un compuesto ácido, mediante la adición de una base orgánica o de una base inorgánica.
- El compuesto (I) puede ser utilizado como un profármaco, y el 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, bajo condiciones fisiológicas *in vivo*, por lo tanto, un compuesto que sufre una oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, para convertirse en el compuesto (I) y un compuesto que experimenta hidrólisis por el ácido gástrico., para convertir en el compuesto (I).
- Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen: (1) un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il) metoxicarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, ter-butilación, etoxicarbonilación, ter-butoxicarbonilación, acetilación, ciclopropilcarbonilación); (2) un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); (3) un compuesto obtenido al someter un grupo carboxilo en el compuesto (I) de la esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter 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, ciclohexiloxicarbonilesterificación o metilamidación). Cualquiera de estos compuestos se puede producir a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método de por si conocido.
- Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) bajo condiciones fisiológicas tales como se describen en "YAKUHIN 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), es a veces abreviado como "el compuesto de la presente invención".
- Cuando el compuesto (I) tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, rotámeros, tales isómeros y una mezcla de los mismos, también quedan abarcados en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene isómeros ópticos, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto también queda abarcado en el compuesto (I). Estos isómeros pueden obtenerse en forma de un único producto de acuerdo con métodos de síntesis o con métodos de separación de por si conocidos (por ejemplo, concentración, extracción con disolventes, cromatografía de columna, recristalización).
- El compuesto (I) puede ser un cristal, y una forma de cristal único y una mezcla de formas cristalinas, y ambos se hallan abarcados en el compuesto (I). El cristal puede ser producido mediante la cristalización de acuerdo con un método de cristalización de por sí conocido.
- 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, ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I).
- El Compuesto (I) abarca también una forma de conversión de deuterio en donde ¹H se ha convertido en ²H (D).

- 5 El compuesto (I) puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal de sus sales. El cocrystal o una de sus sales se refiere a una sustancia cristalina constituida con dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, cada una de las cuales tiene diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad). El cocrystal o una de sus sales se puede producir de acuerdo con un método de cocrystalización de por sí conocido.
- El compuesto (I) también se puede usar como un trazador PET.
- 10 El compuesto de la presente invención tiene una baja toxicidad, y puede ser utilizado como tal o en forma de una composición farmacéutica mediante su mezclado con un vehículo farmacológicamente aceptable, a mamíferos (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono) como un agente para la profilaxis o para el tratamiento de diversas enfermedades que se mencionan a continuación.
- 15 Como vehículos farmacológicamente aceptables, pueden utilizarse diversas sustancias vehículos orgánicos o inorgánicos de uso convencional como materiales de preparación. Los mismos se incorporan como excipientes, lubricantes, aglutinantes y desintegrantes para preparaciones sólidas, o como disolventes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión, agentes de isotonicidad, tampones y agentes suavizantes para preparaciones líquidas, y como aditivos de preparación, como conservantes, antioxidantes, colorante, agentes edulcorantes, en función de necesidad.
- 20 Los ejemplos preferibles del excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, pululano, ácido silícico ligeramente anhidro, silicato de aluminio de síntesis y metasilicato de magnesio aluminio.
- Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.
- Los ejemplos preferibles del aglomerante incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábiga, metil celulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.
- 25 Los ejemplos preferibles del disgregante incluyen lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, ácido silícico ligeramente anhidro e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.
- Los ejemplos preferibles de disolvente incluyen agua para inyecciones, salmuera fisiológica, disolución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semillas de algodón.
- 30 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.
- 35 Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen agentes tensioactivos tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol, polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; polisorbatos; y polioxietileno aceite de ricino hidrogenado.
- 40 Los ejemplos preferibles del 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, citrato.
- Los ejemplos preferibles de agente calmante incluyen alcohol bencílico.
- Los ejemplos preferibles del agente conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético y ácido sórbico.
- 45 Los ejemplos preferibles de agente antioxidante incluyen sulfito y ascorbato.
- Los ejemplos preferibles del colorante incluyen colores de brea alimenticia solubles en agua (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como Food Color Red Nos. 2 y 3, Food Color Yellow n ° 4 y 5, y colorantes alimentarios Food Color Blue n ° 1 y 2), tintes de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio en el mencionado color de brea alimenticia soluble en agua) y tintes naturales (por ejemplo, beta-caroteno, clorofila, óxido férrico rojo).
- 50 Los ejemplos preferibles del agente edulcorante incluyen sacarina de sodio, glicirricinato dipotásico, aspartamo y

stevia.

Los ejemplos de la forma de dosificación de la composición farmacéutica incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (que incluyen comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos disgregables en la boca), cápsulas (que incluyen cápsulas blandas, microcápsulas), gránulos, polvo, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones, películas (por ejemplo, películas oralmente disgregables) y agentes parenterales para inyecciones (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraperitoneales, infusión por goteo), preparaciones externas (por ejemplo, preparados dérmicos, pomadas), supositorios (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), gránulos, preparados nasales, preparados pulmonares (inhalaciones), gotas para los ojos.

Los mismos pueden ser, respectivamente, administrados de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, tópica, rectal, intravenosa).

Estos preparados pueden ser un preparado de control de liberación (por ejemplo, microcápsulas de liberación prolongada), tales como un preparado de liberación inmediata, un preparado de liberación prolongada.

La composición farmacéutica se puede producir de acuerdo con un método de uso convencional 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 en función de la forma de dosificación, la dosis del compuesto de la presente invención, es, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a 100% en peso.

Durante la producción de un preparado oral, es posible aplicar el recubrimiento en la medida de lo necesario para el propósito del enmascaramiento del sabor, la propiedad entérica o durabilidad.

Los ejemplos de la base de recubrimiento a ser utilizado para el recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimientos de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica y una base de recubrimiento de película de liberación prolongada.

Como la base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa. Además, puede utilizarse una combinación de uno o más tipos seleccionados entre talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera de carnauba.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película soluble en agua base incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E [Eudragit E (marca registrada)], polivinilpirrolidona; y polisacáridos tales como pululano.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa; polímeros acrílicos tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (marca registrada)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (marca registrada)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (marca registrada)]; y sustancias naturales tales como goma laca.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa; y polímeros acrílicos tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (marca registrada)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (marca registrada)].

Las bases de recubrimiento antes mencionadas se pueden usar después de mezclar con dos o más tipos en relaciones apropiadas. Para recubrimiento, se pueden usar, por ejemplo, un agente protector de la luz tales como óxido de titanio, óxido férrico rojo.

El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad (por ejemplo, aguda toxicidad, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y algunos pocos efectos colaterales. En consecuencia, se puede emplear como un agente para la profilaxis o el tratamiento o un diagnóstico de diversas enfermedades en un mamífero (por ejemplo, humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).

El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria de CH24H superior y puede suprimir la muerte celular nerviosa, el aumento de A β , inflamación intracerebral.

Conforme a ello, el compuesto de la presente invención es de utilidad para la profilaxis, mejora de síntomas, supresión del progreso o tratamiento de enfermedades que implican una función mejorada de CH24H, por ejemplo, enfermedad neurodegenerativa.

En la presente memoria descriptiva, la “enfermedad neurodegenerativa” implica una enfermedad asociada con desnaturalización de tejidos neurales.

Los ejemplos específicos de la enfermedad neurodegenerativa incluyen enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple.

Además, el compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis, la mejora de los síntomas, la supresión de la progresión o tratamiento de enfermedades que implican la función mejorada de CH24H, por ejemplo, la epilepsia, esquizofrenia.

Por otra parte, el compuesto de la presente invención es útil para la profilaxis, la mejora de los síntomas, la supresión de la progresión o tratamiento de enfermedades que implican la función mejorada de CH24H, por ejemplo los espasmos.

La dosis del compuesto de la presente invención varía en función del sujeto de la administración, vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto (peso corporal 60 kg), su dosis es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferiblemente de 0,05 a 30 mg/kg de peso corporal por dosis, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg de peso corporal/kg por dosis, y es deseable administrar esta cantidad en de 1 a 3 porciones al día.

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

Los ejemplos del medicamento (de aquí en adelante abreviado como “fármaco concomitante”) para usar en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina, galantamina, zanapezilo), agentes antidemencia (por ejemplo, memantina), inhibidores de la producción, secreción, acumulación, coagulación y/o deposición de la proteína β amiloide, inhibidores de β secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenilil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenilil)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 de sus formas ópticamente activas, una de sus sales y uno de sus hidratos, OM99-2 (WO 01/00663)), agente inhibidor de la γ secretasa, agente inhibidor de la coagulación de la proteína β amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (JP-A-11-514333), PPI-558 (JP-A-2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), vacuna β amiloide, enzima degradante de β amiloide, activadores de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), otro fármaco terapéutico para enfermedad de Parkinson [(por ejemplo, agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, Cabergolina, adamantadina), inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenilo, Selgiline (selegilina), remacemida, riluzol), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno), inhibidores de COMT (por ejemplo, entacapone)], fármaco terapéutico para esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, factor neurotrófico), fármaco terapéutico para comportamiento anormal, vagabundeo debido al avance de la demencia (por ejemplo, fármaco sedante, fármaco ansiolítico), inhibidores de apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotores de la diferenciación neuronal o la regeneración neuronal (por ejemplo, leteprinim, xaliprodeno (SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptide, 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 ópticamente activas, sales e hidratos), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina, tramadol), fármaco antiepilepsia (por ejemplo, lamotrigina), fármacos ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina), fármacos antiirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), fármacos anticitoquina (por ejemplo, inhibidor de TNF, inhibidor de MAP quinasa), fármacos esteroideos (por ejemplo, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona), agentes terapéuticos para incontinencia o micción frecuente (por ejemplo, clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil (citrato)), agonistas de dopamina (por ejemplo, apomorfina), antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), hormonas sexuales o sus derivados (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agentes terapéuticos para osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato de sodio, alendronato de sodio hidratado, incadronato de disodio), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas del receptor de calcio, fármacos terapéuticos para insomnio (por ejemplo, medicamento de benzodiazepina, medicamento no benzodiazepina, agonista de melatonina), fármacos terapéuticos para esquizofrenia (por ejemplo, agentes antipsicóticos típicos tales como haloperidol;

agentes antipsicóticos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol; medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico o receptor de glutamato conjugado con canal iónico; inhibidor de fosfodiesterasa).

5 Además, un uso combinado con un método de trasplante de células madre neurales o células precursoras neurales preparadas a partir de células madre embrionarias o tejido nervioso o tejido neural fetal y un uso combinado con un agente farmacéutico tales como un inmunosupresor después de trasplante.

Dos o más tipos de los fármacos concomitantes anteriormente mencionados pueden ser usados en combinación en una proporción adecuada.

10 También es posible aplicar el compuesto de la presente invención a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente en combinación con un agente biológico (por ejemplo, anticuerpo, preparado de vacunas), o como una terapia de combinación en combinación con un método de terapia de genes .

15 Los ejemplos del anticuerpo y de preparado de vacuna incluyen la preparación de vacunas a la angiotensina II, la preparación de vacunas para CETP, anticuerpo CETP, anticuerpo TNF α y anticuerpo a otra citoquina, la preparación de vacunas amiloide β , vacuna contra la diabetes tipo 1 (por ejemplo, DIAPEP-277 fabricado por Peptor Ltd.), anticuerpos anti-VIH, la preparación de vacunas contra el VIH, una preparación de anticuerpo o vacuna a citoquina, enzima renina-angiotensina y un producto de la misma, la preparación de anticuerpo o vacuna para la enzima o proteína implicada en el metabolismo de los lípidos en la sangre, un anticuerpo o vacuna a la enzima o proteína implicada en la coagulación de la sangre o del sistema fibrinolítico, la preparación de anticuerpo o vacunas a la proteína implicada en el metabolismo de los sacáridos o en la resistencia contra la insulina.

20 Además, es posible un uso combinado con un preparado biológico que interviene en un factor de crecimiento tal como GH, IGF.

25 Los ejemplos del método de terapia de genes incluyen un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con citoquinas, enzima renina-angiotensina y un producto de los mismos, proteína G, receptor conjugado con proteína G y su enzima de fosforilación, un método de tratamiento en el que se utiliza un cebo de ADN tal como un cebo NF κ B, un método de tratamiento en el que se utiliza un antisentido, 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 de la sangre (por ejemplo, un gen relacionado con el metabolismo, excreción o absorción de colesterol o triglicérido o HDL-colesterol 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 obstrucción de apuntamiento de terapia de angiogénesis de los vasos periféricos (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF, VEGF), un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con una proteína que interviene en el metabolismo de los sacáridos o en la resistencia a la insulina, un antisentido a las citoquinas tales como TNF.

35 Además, es posible realizar un uso en combinación con diversos métodos de la regeneración de órganos, tales como la regeneración del corazón, la regeneración renal, la regeneración de 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 de un órgano artificial mediante ingeniería de tejidos (por ejemplo, vaso sanguíneo artificial y lámina de células musculares cardíacas).

40 El momento de la administración del compuesto de la presente invención y el del fármaco concomitante no están limitados, y se pueden administrar simultáneamente o de manera escalonada al sujeto de la administración. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse como dos tipos de preparados que contienen cada ingrediente activo, o en forma de un preparado único que contiene ambos ingredientes activos.

45 La dosis del fármaco concomitante puede determinarse de manera apropiada basándose en la dosis empleada en situaciones clínicas. La relación de mezclado del compuesto de la presente invención y de un fármaco concomitante puede determinarse de manera apropiada en función del sujeto de administración, vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas, la combinación. Cuando el sujeto de administración es un ser humano, puede utilizarse por ejemplo un fármaco concomitante en de 0,01 a 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

Ejemplos

50 La presente invención se explica en detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos, Ejemplos experimentales y Ejemplos de formulación que no se han de construir como limitativos, dado que el alcance de la presente invención se define en las reivindicaciones anexadas.

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

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

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva significan lo siguiente.

5 THF: tetrahidrofurano

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

DMA: N,N-dimetilacetamida

DMSO: dimetilsulfóxido

10 ESI: método de electronebulización

APCI: ionización química atmosférica

[M+H]⁺: pico iónico molecular

M: concentración molar

N: concentración N

15 IPE: éter diisopropílico

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

DMTMM: cloruro de dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

TFA: ácido trifluoroacético

20 pf: punto de fusión

El ¹H RMN (espectro de resonancia magnética nuclear protónica) se midió por RMN de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se usaron ACD/SpecManager (marca registrada). Los picos con protones muy suaves tales como un grupo hidroxilo, un grupo amino se describen notablemente.

25 El MS (espectro de masa) se midió por LC/MS (espectrómetro de masa-cromatografía líquida). Se utilizó como el método de ionización, método de ESI (de sus siglas en inglés ElectroSpray Ionization) o el método APCI (de sus siglas en inglés Atmospheric Pressure Chemical Ionization). Los datos indican los hallazgos. En general, se observa un pico iónico molecular. En el caso de un compuesto que tiene un grupo ter-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo ter-butoxicarbonilo o grupo ter-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 H₂O como un fragmento iónico. En el caso de una sal, se observa en general un pico iónico molecular o fragmento iónico de forma libre.

El valor de análisis elemental (Anal) muestra el valor calculado (Calc) y valor experimental (Exp).

Ejemplo 1

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

35 A) 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-bromo-5-metilbenzoato de metilo (5,2 g), ácido piridin-4-borónico (4,2 g), carbonato de sodio (4,8 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,3 g), agua (10 mL) y DME (50 mL) se calentó a reflujo durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,5 g).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,45 (3H, s), 3,65 (3H, s), 7,18-7,25 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,73 (1H, s), 8,59-8,64 (2H, m).

B) clorhidrato de ácido 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoico

Una mezcla de 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo (8,8 g), ácido clorhídrico 6 N (65 mL) y ácido acético (100 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (6,6 g).

5 MS (APCI+): [M+H]⁺ 214,3.

C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

Una suspensión de clorhidrato de ácido 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoico (0,33 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,38 g), HATU (0,75 g) y trietilamina (0,92 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y después se purificó por HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua / acetonitrilo (con 0,1% de TFA)), la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,33 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,01–1,13 (2H, m), 1,22–1,49 (2H, m), 2,20–2,47 (4H, m), 2,56–2,78 (2H, m), 2,82–3,09 (2H, m), 4,09–4,29 (1H, m), 4,31–4,39 (1H, m), 6,99–7,28 (6H, m), 7,29–7,49 (4H, m), 8,52–8,66 (2H, m).

20 Ejemplo 2

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-il)metanona

A) 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de acetoacetato de etilo (7,1 mL) y disolución 2 M de metilamina en THF (28 mL) se añadió yodo (2,2 g) en baño de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

A una disolución del residuo obtenido en tolueno (60 mL) se añadieron trietilamina (12 mL) y cloruro de isonicotinoilo (5,2 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Una suspensión del residuo obtenido y clorhidrato de hidroxilamina (2,6 g) en ácido acético (50 mL) se calentó a reflujo durante 3 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo se añadió disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,95 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 233,2.

B) Ácido 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico

A una disolución de 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo (0,95 g) en un disolvente mixto de THF (20 mL)/metanol (10 mL) se añadió disolución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (5,0 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa obtenida se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, se añadió cloruro de sodio hasta la saturar la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,48 g).

MS (ESI+): [M+H]⁺ 204,9.

45 C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-il)metanona

Una suspensión de ácido 3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-carboxílico (0,25 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,35 g), HATU (0,70 g) y trietilamina (0,85 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se purificó por HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con 0,1% de TFA)) y la fracción obtenida se concentró a presión

reducida. Al residuo se añadió disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,29 g).

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,12–1,37 (2H, m), 1,41–1,60 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,65 (2H, brs), 3,05–3,31 (3H, m), 4,21–4,37 (1H, m), 4,54 (1H, s), 7,03–7,34 (5H, m), 7,50–7,60 (2H, m), 8,73 (2H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 4

4-((4-hidroxi-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoi)l)piperidin-4-il)metil)benzoniitrilo

A) 4-(4-bromobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

10 A una suspensión de magnesio (2,9 g) en éter dietílico (50 mL) se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (0,90 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota una disolución de bromuro de 4-bromobencilo (25 g) en éter dietílico (150 mL) durante 30 min o más a 0°C y después se añadió gota a gota una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (16 g) en éter dietílico (200 mL) durante 30 min o más 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se
15 añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (9H, s), 1,47 (2H, brs), 1,55 (2H, dd, J = 12,0, 3,6 Hz), 2,71 (2H, s), 3,08 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3,85 (2H, brs), 7,07 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4 Hz).

20 B) 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 4-(4-bromobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (35 g), K₄Fe(CN)₆ (12 g), acetato de paladio (II) (1,1 g), carbonato de sodio (11 g), 2-propanol (7,5 mL) y DMA (150 mL) se agitó a 120°C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el
25 disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (17 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (9H, s), 1,47 (2H, brs), 1,55–1,56 (2H, m), 2,82 (2H, s), 3,09 (2H, t, J = 11,6 Hz), 3,87 (2H, brs), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz).

C) clorhidrato de 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidina

30 A una disolución de 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (19 g) en 1,4-dioxano (50 mL) se añadió HCl 4,0 M/disolución de 1,4-dioxano (76 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo (100 mL) y éter dietílico (200 mL) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (9,3 g).

35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,52 (2H, d, J = 13,2 Hz), 1,72 (2H, td, J = 13,2, 4,8 Hz), 2,83 (2H, s), 2,93–3,07 (4H, m), 5,00 (1H, s), 7,45 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,86 (1H, brs), 9,15 (1H, brs).

D) 4-((4-hidroxi-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoi)l)piperidin-4-il)metil)benzoniitrilo

Por un método similar al del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título.

40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ -0,07–0,93 (1H, m), 0,96–1,14 (1H, m), 1,21–1,54 (2H, m), 2,28–2,48 (4H, m), 2,55–3,08 (4H, m), 4,08–4,30 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,12–7,50 (7H, m), 7,65–7,76 (2H, m), 8,60 (2H, dd, J = 16,2, 5,3 Hz).

Ejemplo 8

(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

A) 1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoi)l)piperidin-4-ona

45 Una suspensión de clorhidrato de ácido 5-metil-2-(piridin-4-il)benzoico (2,0 g), clorhidrato de piperidin-4-ona (1,2 g), DMTMM (3,3 g) y N-metilmorfolina (2,6 mL) en DMF (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,73 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 295,1.

B) (4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

Una disolución 3 M de bromuro de metilmagnesio-éter dietílico (0,84 mL) se añadió a una disolución de 1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-ona (0,37 g) en THF (10 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,19 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,09–1,64 (8H, m), 2,42 (3H, s), 2,58–3,27 (3H, m), 4,18–4,39 (1H, m), 7,09–7,56 (5H, m), 8,61 (2H, d, J = 4,5 Hz).

Ejemplo 9

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-1,3-benzodioxol-4-il)metanona

A) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)metanona

Una suspensión de ácido 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carboxílico (0,50 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,59 g), HATU (1,2 g) y trietilamina (1,4 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 418,1.

B) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-1,3-benzodioxol-4-il)metanona

Una mezcla de (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-bromo-1,3-benzodioxol-4-il)metanona (0,50 g), ácido piridin-4-borónico (0,22 g), carbonato de sodio (0,38 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,069 g), agua (0,50 mL) y DME (2,5 mL) se agitó a 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,85 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,18–0,32 (1H x 1/2, m), 1,03–1,12 (1H x 1/2, m), 1,15–1,36 (2H, m), 1,42–1,74 (2H, m), 2,38–2,52 (1H, m), 2,72 (1H, s), 2,75–2,88 (1H, m), 2,97–3,25 (2H, m), 4,40–4,54 (1H, m), 6,10 (2H, s), 6,87–6,98 (2H, m), 7,02–7,16 (2H, m), 7,22–7,34 (4H, m), 7,43–7,47 (1H, m), 8,53–8,67 (2H, m).

Ejemplo 14

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona

A) 2-(6-cloropirimidin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (2,0 g), 2,6-dicloropirimidina (1,4 g), carbonato de sodio (2,4 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,44 g), agua (2,0 mL) y DME (10 mL) se agitó a 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,60 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,75 (3H, s), 7,49–7,67 (4H, m), 7,90 (1H, dd, J = 7,3, 1,3 Hz), 9,01 (1H, d, J = 1,3 Hz).

B) 2-(pirimidin-4-il)benzoato de metilo

Una suspensión de 2-(6-cloropirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,60 g), trietilamina (1,7 mL) y paladio sobre carbono al 10% (con agua (50%), 0,26 g) en metanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con salmuera saturada. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,49 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 215,2.

C) clorhidrato del ácido 2-(pirimidin-4-il)benzoico

Una mezcla de 2-(pirimidin-4-il)benzoato de metilo (0,49 g), ácido acético (2,0 mL) y ácido clorhídrico 6 N (10 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (0,45 g).

5 MS (APCI+): [M+H]⁺ 201,2.

D) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona

Una suspensión de clorhidrato del ácido 2-(pirimidin-4-il)benzoico (0,20 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,24 g), HATU (0,48 g) y trietilamina (0,59 mL) en DMF (3,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,29–1,42 (2H, m), 1,50–1,78 (3H, m), 2,61–2,82 (2H, m), 2,86–3,40 (3H, m), 4,37–4,60 (1H, m), 7,06–7,46 (6H, m), 7,47–7,84 (4H, m), 8,66–8,81 (1H, m), 8,85–9,27 (1H, m).

15 Ejemplo 16

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona

A) 2-isonicotinoil-3-oxobutanoato de etilo

Una mezcla de ácido isonicotínico (10 g) y cloruro de tionilo (18 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se añadió diclorometano (280 mL) y el cloruro de magnesio (II) (5,1 g), piridina (8,5 g) y 3-oxobutanoato de etilo (14 g) se añadieron a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se vertió en agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (11 g).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,46 (3H, s), 3,96 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,36 (2H, m), 8,75 (2H, brs).

B) 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una disolución de 2-isonicotinoil-3-oxobutanoato de etilo (8,0 g) en etanol (80 mL) se añadió hidrazina (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se vertió en disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,4 g).

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,51 (3H, s), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,63 (2H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz), 8,66 (2H, dd, J = 1,6, 4,8 Hz), 11,84 (1H, brs).

C) ácido 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

35 A una disolución de 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,1 g) en etanol (20 mL) se añadieron hidróxido de sodio (8,0 g) y agua (10 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el pH de la mezcla se ajustó a 5 con ácido clorhídrico 2 N y mezcla se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (2,4 g).

40 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,49 (3H, s), 7,68 (2H, d, J = 6,0 Hz), 8,61 (2H, d, J = 6,0 Hz), 12,5 (1H, brs), 13,5 (1H, brs).

D) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona

45 Una mezcla de ácido 5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (0,47 g) y cloruro de tionilo (5 mL) se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se añadieron diclorometano (5,0 mL) y trietilamina (0,29 g). La mezcla se añadió a una disolución de 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,36 g) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y después se purificó otra vez por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,070 g).

50

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,25 (2H, s), 1,63 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,67 (2H, s), 3,07–3,16 (1H, m), 3,30–3,34 (1H, m), 3,49 (2H, s), 4,59 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 7,11 (2H, s), 7,28–7,33 (3H, m), 7,56 (2H, s), 8,61 (2H, d, $J = 4,8$ Hz).

Ejemplo 30

5 (4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona

A) 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo

Una mezcla de 2-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (1,5 g), ácido piridin-4-borónico (0,95 g), carbonato de sodio (1,0 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,22 g), agua (1,5 mL) y DME (9,0 mL) se agitó a 120°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,89 g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232,1.

B) clorhidrato de ácido 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoico

15 Una mezcla de 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoato de metilo (0,88 g) y ácido clorhídrico 6 N (13 mL) se agitó a 90°C durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,96 g).

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,27–7,65 (2H, m), 7,82–8,26 (3H, m), 8,95 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 13,25 (1H, brs).

C) (4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona

Una suspensión de clorhidrato de ácido 4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoico (0,15 g), 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-ol (0,17 g), HATU (0,34 g) y trietilamina (0,41 mL) en DMF (2,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,16 g).

25 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,97–1,12 (1H, m), 1,20–1,34 (1H, m), 1,39–1,60 (2H, m), 2,55 (1H, s), 2,74–3,29 (4H, m), 4,40 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,01–7,23 (4H, m), 7,31–7,54 (3H, m), 7,63 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 8,44 (1H, brs), 8,58–8,76 (2H, m).

Ejemplo 37

(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

30 A) 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

A una suspensión de magnesio (1,2 g) y 1,2-dibromoetano (0,11 mL) en THF (30 mL) se añadió una disolución de cloruro de 4-fluorobencilo (6,3 mL) en THF (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g) en THF (10 mL) se añadió y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió agua a 0°C y después disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (4,8 g).

40 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,34–1,72 (13H, m), 2,73 (2H, s), 3,09 (2H, t, $J = 11,3$ Hz), 3,85 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,95–7,06 (2H, m), 7,10–7,20 (2H, m).

B) clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina

A una disolución de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (2,0 g) en etanol (10 mL) se añadió disolución 2,0 M de HCl/etanol (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se recristalizó en etanol/hexano para dar el compuesto del título (1,4 g).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,40–1,77 (4H, m), 2,71 (2H, s), 2,86–3,16 (4H, m), 4,79 (1H, s), 7,02–7,33 (4H, m), 8,83 (2H, brs).

C) (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona

Por un método similar al del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,08–1,56 (5H, m), 2,28–2,47 (4H, m), 2,51–2,82 (2H, m), 2,87–3,15 (2H, m), 4,33–4,59 (1H, m), 6,88–7,57 (9H, m), 8,52–8,75 (2H, m).

5 Ejemplo 44

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona

A) 2,4'-bipiridin-3-carboxilato de etilo

10 Una mezcla de 2-cloronicotinato de etilo (16,2 g), ácido piridin-4-borónico (12,9 g), carbonato de sodio (27,8 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,04 g), agua (50,0 mL) y DME (250 mL) se agitó durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (14,1 g).

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,39–7,48 (3H, m), 8,21 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 8,66–8,74 (2H, m), 8,81 (1H, dd, J = 4,7, 1,7 Hz).

B) diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico

Una disolución de 2,4'-bipiridin-3-carboxilato de etilo (14,1 g) en ácido clorhídrico 6 N (200 mL) se calentó a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo obtenido se añadió tolueno y el disolvente se evaporó otra vez a presión reducida para dar el compuesto del título (16,4 g).

20 MS (APCI+): [M+H]⁺ 201,1.

C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona

25 Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico (5,0 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (3,9 g), HATU (10 g) y trietilamina (13 mL) en DMF (50 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (3,2 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,06–1,74 (5H, m), 2,34–3,18 (5H, m), 4,42–4,60 (1H, m), 6,98–7,15 (2H, m), 7,21–7,34 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,70–7,83 (2H, m), 8,62–8,81 (3H, m).

30 pf 150–152°C

Ejemplo 54

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

A) 2-(3-oxidepirimidin-4-il)nicotinato de metilo

35 Una mezcla de 2-cloronicotinato de metilo (2,0 g), 1-óxido de pirimidina (0,95 g), carbonato de potasio (3,2 g), acetato de paladio (II) (0,13 g), tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfina (0,51 g), cianuro de cobre (I) (0,10 g) y 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 150°C durante 2 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,48 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 232,1.

40 B) 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de metilo

45 Una suspensión de 2-(3-oxidepirimidin-4-il)nicotinato de metilo (0,28 g), trietilamina (0,84 mL) y Paladio sobre carbono al 10% (con agua (50%), 0,20 g) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,20 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 216,0.

C) diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico

Una mezcla de 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de metilo (0,19 g), ácido acético (1,0 mL) y ácido clorhídrico 6 N (5 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,26 g).

5 MS (APCI+): [M+H]⁺ 202,1.

D) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

10 Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico (0,24 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,20 g), HATU (0,50 g) y trietilamina (0,74 mL) en DMF (6 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,085 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27–2,00 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,09–3,52 (3H, m), 4,43–4,67 (1H, m), 7,12–7,22 (2H, m), 7,28–7,50 (4H, m), 7,61–7,75 (1H, m), 8,16–8,27 (1H, m), 8,73–9,23 (3H, m).

15 Ejemplo 67

2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

20 Una suspensión de ácido 2-cloronicotínico (0,15 g), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,26 g), HATU (0,43 g) y trietilamina (0,66 mL) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DME (5,0 mL) y se añadieron ácido piridin-4-borónico (0,13 g), carbonato de sodio (0,20 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,055 g) y agua (1,0 mL) y la mezcla se agitó a 140°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y después se purificó por HPLC preparativa (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (con 0,1% de TFA)) y la fracción obtenida se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (0,21 g).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83–1,58 (5H, m), 2,31–2,50 (1H, m), 2,56–3,18 (4H, m), 4,39–4,62 (1H, m), 6,89–7,18 (4H, m), 7,42 (1H, dd, J = 7,5, 4,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,69–7,86 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,71–8,83 (2H, m).

Ejemplo 70

4-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo

35 A) 4-(1-((2-cloropiridin-3-il)carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)benzonitrilo

40 Una suspensión de ácido 2-cloronicotínico (0,20 g), clorhidrato de 4-(4-cianobencil)-4-hidroxipiperidina (0,32 g), HATU (0,72 g) y trietilamina (0,89 mL) en DMF (4,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de gel de sílice básico. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,45 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 356,0.

B) 4-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo

45 Una mezcla de 4-(1-((2-cloropiridin-3-il)carbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)benzonitrilo (0,45 g), ácido piridin-4-borónico (0,19 g), carbonato de sodio (0,40 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,073 g), agua (0,60 mL) y DME (3,0 mL) se agitó a 150°C durante 1 h bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,27 g).

50 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,00–1,62 (5H, m), 2,35–3,17 (5H, m), 4,41–4,63 (1H, m), 7,16–7,45 (3H, m), 7,50–7,85 (5H, m), 8,65 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,71–8,84 (2H, m).

Ejemplo 82

(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona

A) 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoato de metilo

5 A una disolución de 2-formilbenzoato de metilo (15 g) e isocianuro de tosilmétilo (18 g) en metanol (250 mL) se añadió carbonato de potasio (15 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. El extracto se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (4,0 g).

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (3H, s), 7,30 (1H, s), 7,40–7,50 (1H, m), 7,50–7,65 (2H, m), 7,75–7,85 (1H, m), 7,94 (1H, s).

B) ácido 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoico

15 A una disolución de 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoato de metilo (4,0 g) en THF (40 mL) se añadió disolución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió agua y la mezcla se lavó con ter-butilmetiléter. El pH de la fase acuosa obtenida se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo/éter de petróleo para dar el compuesto del título (3,3 g).

20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,45 (1H, s), 7,50–7,60 (1H, m), 7,60–7,70 (2H, m), 7,70–7,80 (1H, m), 8,46 (1H, s), 13,19 (1H, brs).

C) (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona

25 Una suspensión de ácido 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoico (0,30 g), 4-bencil-4-hidroxipiperidina (0,36 g), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,46 g), 1-hidroxibenzotriazol (0,40 g) y trietilamina (0,40 g) en DMF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,28 g).

MS (APCI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,2.

30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90–1,05 (0,5H, m), 1,20–1,40 (2H, m), 1,40–1,55 (0,5H, m), 1,55–1,65 (1,5H, m), 1,70–1,80 (0,5H, m), 2,60–2,83 (2H, m), 3,00–3,30 (3H, m), 4,50–4,70 (1H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,20–7,25 (0,5H, m), 7,30–7,40 (4H, m), 7,40–7,50 (2,5H, m), 7,65–7,75 (1H, m), 7,79 (0,5H, s), 7,89 (0,5H, s).

Ejemplo 86

2,4'-bipiridin-3-il(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

A) 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

35 A una suspensión de magnesio (1,2 g) y 1,2-dibromoetano (0,11 mL) en éter dietílico (30 mL) se añadió una disolución de bromuro de 3,4-difluorobencilo (10 g) en éter dietílico (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 mL) y se enfrió a -78°C . Una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g) en THF (10 mL) se añadió y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 1 N a 0°C para inactivar la reacción. Se añadió una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (4,9 g).

45 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37–1,68 (14H, m), 2,71 (2H, s), 3,09 (2H, t, $J = 11,5$ Hz), 3,86 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 6,90 (1H, ddd, $J = 6,1, 4,1, 2,3$ Hz), 6,97–7,18 (2H, m).

B) clorhidrato de 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina

50 A una disolución de 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (4,7 g) en etanol (30 mL) se añadió disolución 2,0 M de HCl/etanol (36 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico

para dar el compuesto del título (3,5 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,38–1,81 (4H, m), 2,72 (2H, s), 2,88–3,14 (4H, m), 4,91 (1H, s), 6,97–7,16 (1H, m), 7,23–7,43 (2H, m), 8,98 (2H, brs).

C) 2,4'-bipiridin-3-il(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

- 5 Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico (0,30 g), clorhidrato de 4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,38 g), HATU (0,63 g) y trietilamina (0,77 mL) en DMF (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,32 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84–1,00 (1H, m), 1,11–1,38 (2H, m), 1,43–1,60 (1H, m), 2,28–2,49 (1H, m), 2,55–2,75 (1H, m), 2,78–3,17 (3H, m), 4,41–4,62 (1H, m), 6,67–7,01 (2H, m), 7,01–7,17 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,5, 4,9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,71–7,86 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,72–8,84 (2H, m).

Ejemplo 87

- 15 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

A) 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo

- A una suspensión de magnesio (1,2 g) y 1,2-dibromoetano (0,11 mL) en éter dietílico (30 mL) se añadió una disolución de bromuro de 2,4-difluorobencilo (10 g) en éter dietílico (10 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (30 mL) y se enfrió a -78°C y una disolución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (5,0 g) en THF (10 mL) se añadió. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió una pequeña cantidad de ácido clorhídrico 1 N a 0°C para inactivar la reacción. Se añadió una disolución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (3,9 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38–1,52 (11H, m), 1,56–1,73 (2H, m), 2,78 (2H, d, J = 1,1 Hz), 3,10 (2H, t, J = 11,5 Hz), 3,86 (2H, d, J = 10,2 Hz), 6,76–6,90 (2H, m), 7,19 (1H, td, J = 8,6, 6,6 Hz).

B) clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina

- 30 A una disolución de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de ter-butilo (3,7 g) en etanol (30 mL) se añadió disolución 2,0 M de HCl/etanol (28 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo/éter diisopropílico para dar el compuesto del título (2,9 g).

- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39–1,87 (4H, m), 2,73 (2H, s), 2,87–3,16 (4H, m), 4,92 (1H, s), 7,04 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,18 (1H, td, J = 9,9, 2,4 Hz), 7,30–7,50 (1H, m), 8,76 (1H, brs), 9,10 (1H, brs).

C) 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona

- Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2,4'-bipiridin-3-carboxílico (0,30 g), clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,38 g), HATU (0,63 g) y trietilamina (0,77 mL) en DMF (4,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,30 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81–1,62 (4H, m), 2,36–2,57 (1H, m), 2,60–3,20 (4H, m), 4,39–4,62 (1H, m), 6,71–6,90 (2H, m), 6,95–7,20 (1H, m), 7,36–7,49 (1H, m), 7,63 (1H, brs), 7,74 (2H, brs), 8,53–8,88 (3H, m).

- 45 Ejemplo 92

(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

- Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico (0,25 g), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,22 g), HATU (0,52 g) y trietilamina (0,76 mL) en DMF (3 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,050 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,21–1,98 (5H, m), 2,76 (2H, s), 3,10–3,50 (3H, m), 4,44–4,67 (1H, m), 6,96–7,07 (2H, m), 7,09–7,20 (2H, m), 7,40–7,50 (1H, m), 7,62–7,76 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,74 (1H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 8,81–9,23 (2H, m).

pf 171–173°C

Ejemplo 44

(4–bencil–4–hidroxipiperidin–1–il)(2,4'–bipiridin–3–il)metanona

A) (4–bencil–4–hidroxipiperidin–1–il)(2–cloropiridin–3–il)metanona

10 A una mezcla de ácido 2–cloronicotínico (1,0 g), tolueno (15 mL) y DME (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,51 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en THF (15 mL) y se añadieron trietilamina (0,97 mL) y 4–bencil–4–hidroxipiperidina (1,1 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió disolución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,9 g).

MS (APCI+): [M+H]⁺ 331,1.

B) (4–bencil–4–hidroxipiperidin–1–il)(2,4'–bipiridin–3–il)metanona

20 Una mezcla de (4–bencil–4–hidroxipiperidin–1–il)(2–cloropiridin–3–il)metanona (5,0 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,87 g), ácido piridin–4–borónico (2,2 g), carbonato de sodio (4,8 g), DMF (50 mL) y agua (10 mL) se agitó durante la noche a 100°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,4 g). El compuesto se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título en forma de cristales.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,05–1,73 (5H, m), 2,34–2,53 (1H, m), 2,61–3,25 (4H, m), 4,37–4,64 (1H, m), 6,96–7,16 (2H, m), 7,19–7,34 (3H, m), 7,42 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 7,54–7,85 (3H, m), 8,60–8,83 (3H, m).

pf 150°C

30 Ejemplo 92

(4–(4–fluorobencil)–4–hidroxipiperidin–1–il)(2–(pirimidin–4–il)piridin–3–il)metanona

A) 2–(1–etoxivinil)nicotinato de etilo

35 A una mezcla de 2–cloronicotinato de etilo (23 g), tributil(1–etoxivinil)estaño (64 mL) y tolueno (400 mL) se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7,3 g) y la mezcla se agitó durante la noche a 80°C bajo una atmósfera de argón. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (27 g).

40 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31–1,42 (6H, m), 3,91 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,43 (1H, d, J = 2,3 Hz), 4,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 7,7, 1,7 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 4,9, 1,9 Hz).

B) 2–acetilnicotinato de etilo

45 A una mezcla de 2–(1–etoxivinil)nicotinato de etilo (27 g) y acetona (300 mL) se añadió ácido clorhídrico 2 M (370 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, al residuo se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de hidrógeno–carbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (15 g).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,69 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 7,7, 4,7 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 8,71 (1H, dd, J = 4,9, 1,5 Hz).

C) (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

Una mezcla de 2-acetilnicotinato de etilo (15 g), N,N-dimetilformamida dimetilacetil (150 mL) y acetonitrilo (150 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con un disolvente mixto de acetato de etilo y hexano y se disolvió en n-butanol (150 mL) y N,N-diisopropiletilamina (150 mL). Se añadió acetato de formamida (48 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y salmuera saturada. A la fase acuosa se añadió carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de etilo (5,8 g) y 2-(pirimidin-4-il)nicotinato de butilo (1,8 g), respectivamente. Una mezcla de ello se disolvió en un disolvente mixto de etanol (100 mL) y agua (20 mL), se añadió disolución acuosa 4 M de hidróxido de litio (13 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en agua. El pH de la disolución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico 1 M y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron DMF (100 mL), trietilamina (15 mL), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidina (6,5 g) y HATU (13 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, el material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2,5 g) en forma de cristales.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,18–2,09 (5H, m), 2,77 (2H, brs), 3,08–3,63 (3H, m), 4,61 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,91–7,86 (6H, m), 8,25 (1H, brs), 8,68–9,36 (3H, m).

pf 174°C

Ejemplo 102

(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona

Una suspensión de ácido 2-(1,3-oxazol-5-il)benzoico (0,15 g), clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,16 g), HATU (0,36 g) y trietilamina (1,1 mL) en DMF (5,0 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,81–1,86 (5H, m), 2,67 (1H, s), 2,79 (1H, s), 2,99–3,36 (3H, m), 4,60 (1H, m), 6,74–6,90 (2H, m), 7,04–7,23 (1H, m), 7,27–7,52 (4H, m), 7,71 (1H, m), 7,90 (1H, s).

Ejemplo 105

(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona

Una suspensión de diclorhidrato de ácido 2-(pirimidin-4-il)nicotínico (0,36 g), clorhidrato de 4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina (0,42 g), HATU (0,75 g) y trietilamina (1,1 mL) en DMF (5 mL) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,18 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29–2,01 (5H, m), 2,80 (2H, s), 3,09–3,49 (3H, m), 4,40–4,66 (1H, m), 6,76–6,91 (2H, m), 7,10–7,24 (1H, m), 7,38–7,51 (1H, m), 7,60–7,76 (1H, m), 8,17–8,29 (1H, m), 8,70–8,78 (1H, m), 8,79–8,90 (1H, m), 8,91–9,23 (1H, m).

Los compuestos de los ejemplos producidos de acuerdo con el método antes mencionado o un método análogo se muestran en las siguientes tablas. MS en las tablas implica los hallazgos.

Tabla 1

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
1	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		387,2
2	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-yl)(3-metil-5-(piridin-4-il)-1,2-oxazol-4-il)metanona		378,1
3	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		388,2
4	4-((4-hidroxi-1-(5-metil-2-(piridin-4-il)benzoi)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		412,3
5	(4-hidroxi-4-isopropilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		339,2
6	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
7	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-cloro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		407,1
8	(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		311,2

Tabla 2

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
9	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-yl)-1,3-benzodioxol-4-il)metanona		417,1
10	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metoxi-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		403,2
11	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		373,2
12	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		387,2
13	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,3
14	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		374,2
15	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		388,2
16	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona		377,2

Tabla 3

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
17	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(1,5-dimetil-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanona		391,2
18	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
19	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-fluoro-6-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
20	(5-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		392,2
21	(4-etil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		325,2
22	(4-hidroxi-4-propilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		339,3
23	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		374,2
24	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		381,1

Tabla 4

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
25	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		380,2
26	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		380,2
27	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		387,2
28	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)metanona		391,2
29	(2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		392,1
30	(4-fluoro-2-(piridin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		392,1
31	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		394,2
32	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona		377,2

Tabla 5

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
33	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona		378,2
34	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		375,2
35	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-metil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)metanona		395,2
36	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-6-(piridin-4-il)fenil)metanona		387,2
37	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		405,2
38	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
39	(4-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		396,2
40	(4-(4,5-dihidro-1,3-tiazol-2-ilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		382,1

Tabla 6

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
41	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanona		431,1
42	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(1-ter-butil-5-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metanona		487,2
43	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		394,2
44	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona		374,2
45	((7-endo)-7-bencil-7-hidroxi-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]non-9-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		415,2
46	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,2
47	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		410,2
48	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,2

Tabla 7

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
49	(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
50	(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridin-4-il)fenil)metanona		391,2
51	(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,1
52	(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,2
53	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4,5-difluoro-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		409,1
54	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		375,2
55	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4,5-difluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		410,1
56	(4,5-difluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		411,2

Tabla 8

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
57	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		392,1
58	(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		393,2
59	(4-bencil-4-metoxipiperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona		401,2
60	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		395,2
61	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		396,2
62	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		413,1
63	(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		393,2
64	2,4'-bipiridin-3-il(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		392,1

Tabla 9

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
65	2,4'-bipiridin-3-il(4-(3-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		392,1
66	2,4'-bipiridin-3-il(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)metanona		375,2
67	2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		392,1
68	4-((4-hidroxi-1-(2-(pirimidin-4-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,2
69	4-((1-(4-fluoro-2-(porimidin-4-ol)benzool)-4-hodroxopiperidin-4-ol)metol)benzonitrilo		417,1
70	4-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,1
71	2-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,2
72	3-((1-(2,4'-bipiridin-3-ilcarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		399,1

Tabla 10

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
73	4-((4-hidroxi-1-((2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)carbonil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		420,1
74	2-((1-(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,2
75	3-((1-(4-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
76	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-(piridin-4-il)pirazin-2-il)metanona		375,2
77	2-((1-(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
78	3-((1-(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
79	4-((1-(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		417,1
80	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(5-fluoro-2-(pirimidin-4-il)fenil)metanona		410,2

Tabla 11

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
81	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(3-(piridin-4-il)pirazin-2-il)metanona		393,2
82	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		363,2
83	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)metanona		377,2
84	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(3,4'-bipiridin-3'-il)metanona		374,2
85	(4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(piridazin-4-il)fenil)metanona		374,2
86	2,4'-bipiridin-3-yl(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		410,2
87	2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		410,2
88	(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		431,1

Tabla 12

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
89	(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		431,0
90	(4-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-metil-4-(pirimidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il)metanona		431,0
91	4-((4-hidroxi-1-((2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)carbonil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		400,2
92	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		393,2
93	2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona		410,1
94	4-((4-hidroxi-1-(2-(piridin-4-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		398,2
95	4-((1-(5-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		416,1
96	4-((1-(4-fluoro-2-(piridin-4-il)benzoil)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzonitrilo		416,1

Tabla 13

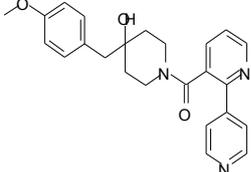
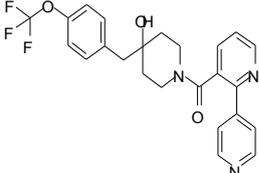
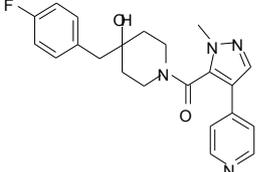
Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
97	2,4'-bipiridin-3-il(4-hidroxi-4-(4-metoxibencil)piperidin-1-il)metanona		404,1
98	2,4'-bipiridin-3-il(4-hidroxi-4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-il)metanona		458,1
99	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(1-metil-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona		395,2

Tabla 14

Ejemplo N.º	Nombre IUPAC	Estructura química	MS
100	(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanon		381,1
101	(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		399,1
102	(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		399,1
103	4-((4-hidroxi-1-(2-(1,3-oxazol-5-il)benzoil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo		388,1
104	(4-hidroxi-4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)(2-(1,3-oxazol-5-il)fenil)metanona		364,2
105	(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		411,1
106	(4-(3,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona		411,1

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) Compuesto del Ejemplo 1	130 mg
2) celulosa en polvo finamente dividido	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
Total	60 mg
1), 2), 3) y 4) se mezclan y se envasan en una cápsula de gelatina.	

Ejemplo de formulación 2 (producción del comprimido)

1) compuesto de 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
1000 comprimidos total	140 g

- 5 La cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g) y la mezcla se punzona con una máquina de comprimir, obteniendo así 1000 comprimidos con 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo experimental 1: Construcción del vector de expresión de CH24H humano (CYP46)

- 10 Un ADN de plásmido para expresar CH24H humano en célula FreeStyle 293 se produjo de la siguiente manera. Usando Full-Length Mammalian Gene Collection N.º 4819975 (Invitrogen) como una plantilla y los siguientes dos tipos de ADN de síntesis:

5'-GCCCCGGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (SEQ ID NO: 1) y

5'-GTCCTGCCTGGAGCCCCCTCAGCAG-3' (SEQ ID NO: 2),

- 15 Se realizó PCR para amplificar 91–1625 bp de región de CH24H humano (BC022539). El fragmento obtenido se clonó usando TOPO TA Cloning Kit (Invitrogen). El fragmento obtenido se subclonó en pcDNA3.1(+) digerido con BamHI y XhoI para dar un ADN de plásmido (pcADN3.1(+)/hCH24H) para expresión de CH24H humano.

Ejemplo experimental 2: Expresión de CH24H humano y preparación de lisado de CH24H humano

- 20 La expresión de CH24H humano se realizó usando FreeStyle 293 Expression System (Invitrogen). De acuerdo con el manual ligado a FreeStyle 293 Expression System y usando el ADN de plásmido (pcADN3.1(+)/hCH24H) para expresión de CH24H humano construido en el Ejemplo experimental 1, se realizó una expresión transitoria usando célula FreeStyle 293-F. Después de la transfección, las células se cultivaron con agitación a 37°C, 8% de CO₂, 125 rpm durante 2 días. Las células se recolectaron por centrifugación y se suspendieron en un tampón para suspensión (100 mM de fosfato de potasio (pH 7,4), 0,1 mM de EDTA, 1 mM de DTT, 20% de glicerol). El producto
25 suspendido se disrumió con un homogeneizador de politrones (fabricado por Kinematica) y se centrifugó a 9000×g durante 10 min y el sobrenadante se recolectó. El sobrenadante recolectado se criopreservó (-80°C) como un producto estándar de lisado de CH24H humano.

Ejemplo experimental 3: Medición de la actividad inhibidora de CH24H

- 30 Para la medición de la actividad inhibidora de CH24H, usando el lisado de CH24H humano preparado en el Ejemplo experimental 2, se midió la cantidad de 24-HC producido de colesterol por catálisis de CH24H en presencia de un compuesto de ensayo y la cantidad se comparó con aquella en ausencia del compuesto de ensayo. Es decir, una disolución de compuesto de ensayo en diversas concentraciones se mezcló con un tampón de reacción (50 mM de fosfato de potasio que contenía 0,1% de BSA y cóctel completo de inhibidor de proteasa

5 libre de EDTA, pH 7,4) y lisado de CH24H humano. A continuación, [¹⁴C] colesterol (53 mCi/mmol de actividad específica, 15 μM) se añadió y la reacción de CH24H se realizó a 37°C durante 5 h. Después de terminar la reacción, se añadió una disolución de inactivación que consiste en cloroformo/metanol/agua de destilación (2:2:1 v/v) y el 24-HC resultante se extrajo por agitación. El extracto se aplicó a la cromatografía de capa fina de gel de sílice (acetato de etilo:tolueno = 4:6) y la fracción obtenida de ¹⁴C-24HC se midió con BAS2500 (Fujifilm Corporation).

La tasa de inhibición (%) se calculó a partir de la relación de radiactividad en presencia de un compuesto de ensayo respecto de la radiactividad en la ausencia del compuesto de ensayo. Los resultados se muestran en las siguientes Tablas 15 y 16.

10

Tabla 15

Compuesto de ensayo	Tasa de inhibición (%) a 1 μM
Ejemplo 1	92
Ejemplo 2	90
Ejemplo 5	70
Ejemplo 9	87
Ejemplo 14	92
Ejemplo 25	94
Ejemplo 26	92
Ejemplo 30	91
Ejemplo 32	92
Ejemplo 34	90
Ejemplo 39	90
Ejemplo 41	93
Ejemplo 44	95
Ejemplo 54	90
Ejemplo 56	90
Ejemplo 58	84
Ejemplo 59	83
Ejemplo 60	82
Ejemplo 63	82
Ejemplo 67	89
Ejemplo 70	89
Ejemplo 82	87
Ejemplo 86	89
Ejemplo 87	89
Ejemplo 92	88
Ejemplo 97	87

Tabla 16

Compuesto de ensayo	Tasa de inhibición (%) a 1 μ M
Ejemplo 102	89
Ejemplo 105	95

Ejemplo experimental 4: ensayo de cuantificación de 24–HC

5 Los animales usados eran ratones hembras de 6 semanas de edad C57BL/6N (3 ratones/grupo). Un compuesto de ensayo se suspendió en una disolución acuosa al 0,5% de metilcelulosa [133–14255 WAKO] (1 mg/mL). El peso corporal de los ratones se midió y la disolución se administró por la fuerza por vía oral y se repitió una vez por día durante 3 días. 16 horas después de la tercera administración, se recuperó la mitad del cerebro y se midió la cantidad de 24–HC.

10 El peso húmedo del cerebro se midió y el cerebro se homogeneizó con una cantidad de aproximadamente 4 veces (0,5 mL) de solución salina. Esta disolución se usó como un extracto de cerebro. 24–HC en el extracto de cerebro se extrajo con una disolución de acetonitrilo (98% de acetonitrilo, 1,98% de metanol, 0,02% de ácido fórmico) y se cuantificó por HPLC. El valor promedio de la cantidad de 24–HC se calculó y los resultados se muestran en valores relativos con el grupo control como el 100%. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 17.

Tabla 17

Compuesto de ensayo	Tasa de reducción (%) a 10 mg/kg
Ejemplo 14	67
Ejemplo 30	87
Ejemplo 44	55
Ejemplo 54	64
Ejemplo 62	71
Ejemplo 67	43
Ejemplo 70	60
Ejemplo 87	37
Ejemplo 92	60
Ejemplo 105	40

15

Ejemplo experimental 5: ensayo de laberinto Y usando ratones transgénicos dobles APP/PS1

20 Como animales se usaron ratones transgénicos dobles APP/PS1 hembras de 3 meses de edad (10–15 ratones/grupo). Un compuesto de ensayo se suspendió en una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,5% [133–14255 WAKO] (1 mg/mL). El peso corporal de los ratones se midió y la disolución se administró por la fuerza por vía oral y se repitió una vez por día durante 14 días. 16 horas después de la 13.^a administración, se evaluó el comportamiento de alternación espontánea en el ensayo de laberinto Y. Usando un brazo particular de un aparato de ensayo en forma de Y como el punto de partida, se contó la frecuencia del movimiento en un brazo diferente durante 5 min. Las primeras dos veces de entrada se excluyeron de la cantidad total de entradas. Además, los ratones que entraron menos de 10 veces en total fueron excluidos. El movimiento a un brazo diferente del brazo en el que los ratones entraron duró pero uno fue considerado un comportamiento alternativo y la relación con la cantidad total de movimientos se calculó como una tasa de comportamiento de alternación espontánea. Como sujetos de comparación, se usaron un grupo control (grupo de no tratamiento con el compuesto de ensayo) y un grupo control en ratones de tipo salvaje. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 18.

25

Tabla 18

Compuesto de ensayo	Tasa de comportamiento de alternación espontánea (%)			
	Ratones de tipo salvaje		Ratones transgénicos dobles APP/PS1	
	grupo control	grupo control	10 mg/kg	30 mg/kg
Ejemplo 44	68	56	71	71
Ejemplo 92	71	57	62	72

Aplicabilidad industrial

5 El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de CH24H superior, que es de utilidad como un agente para la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma, esclerosis múltiple).

Esta solicitud se basa en la solicitud de patente N.º 2011-222741 presentada en Japón, cuyos contenidos están comprendidos en su totalidad en la presente.

10 **Listado de secuencias**

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

15 <120> Compuestos de 1-arilcarbonil-4-oxi-piperidina útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas

<130> 091878

20 <150> JP2011-222741

<151> 2011-10-07

<160> 2

25 <170> PatentIn versión 3.4

<210> 1

<211> 26

<212> ADN

<213> Artificial

30

<220>

<223> Cebador de PCR

35

<400> 1

gccccggagc catgagcccc gggctg

26

<210> 2

<211> 26

<212> ADN

40

<213> Artificial

<220>

<223> Cebador de PCR

45

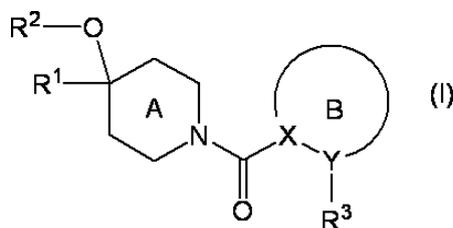
<400> 2

gtcctgcctg gaggccccct cagcag

26

REIVINDICACIONES

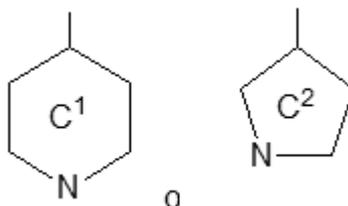
1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

- 5 R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un grupo arilo C_{6-14} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano, y
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 - 10 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano, y
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y
 - 15 (3) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
 - (a) un átomo de halógeno,
 - (b) un grupo ciano, y
 - (c) un grupo alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
 - 20 R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ;
- R^3 es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- anillo A es un anillo de piperidina que no tiene un sustituyente distinto de R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B, o un anillo oxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonano que no tiene un sustituyente distinto de R^1 , R^2-O- y $-C(=O)-$ anillo B; y
- 25 anillo B es un anillo aromático de 5 o 6 miembros (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno) que, además de R^3 y $-C(=O)-$ anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- (1) un átomo de halógeno,
 - (2) un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,
 - 30 (3) un grupo alcoxi C_{1-6} y
 - (4) un grupo alquilendioxi C_{1-6} ,
- o una de sus sales.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R³ es un grupo representado por



en donde

5 anillo C¹ es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno; y

anillo C² es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros opcionalmente sustituido que contiene al menos un átomo de nitrógeno,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

10 3. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde el anillo B es benceno, tiazol, isoxazol, pirazol, piridina o pirazina (X e Y son independientemente, un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno), cada uno de los cuales, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

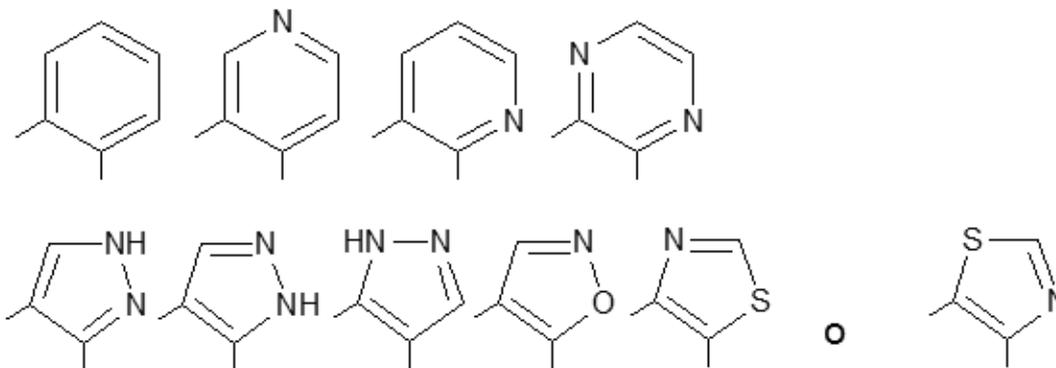
(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆, y

15 (4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆.

4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo B es



cada uno de los cuales, además de R³ y -C(=O)-anillo A, está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de

20 (1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno,

(3) un grupo alcoxi C₁₋₆, y

(4) un grupo alquilendioxi C₁₋₆.

5. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en donde R² es un átomo de hidrógeno.

25 6. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona o una de sus sales.

7. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es 2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una de sus sales.

8. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona o una de sus sales.
9. El compuesto o sal de la reivindicación 1, que es (4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona o una de sus sales.
- 5 10. Un medicamento que comprende el compuesto o sal de la reivindicación 1.
11. El medicamento de la reivindicación 10, para uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.
12. El medicamento de la reivindicación 11, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.
- 10 13. El compuesto o sal de la reivindicación 1 para uso en la profilaxis o el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa.
14. El compuesto o sal para usar según la reivindicación 13, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.
- 15 15. Una combinación que comprende
- (1) un compuesto seleccionado de (4-bencil-4-hidroxipiperidin-1-il)(2,4'-bipiridin-3-il)metanona, 2,4'-bipiridin-3-il(4-(4-fluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona, 2,4'-bipiridin-3-il(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxipiperidin-1-il)metanona, (4-(4-fluorobencilo)-4-hidroxipiperidin-1-il)(2-(pirimidin-4-il)piridin-3-il)metanona, y una de sus sales, y
- 20 (2) un fármaco concomitante.