



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 314 744**

51 Int. Cl.:
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 213/76 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05822659 .8**
96 Fecha de presentación : **07.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1828134**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Derivados de piperazinilpiridina como agentes anti-obesidad.**

30 Prioridad: **16.12.2004 EP 04106620**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Nettekoven, Matthias, Heinrich;**
Roche, Olivier y
Rodriguez-Sarmiento, Rosa Maria

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 314 744 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).

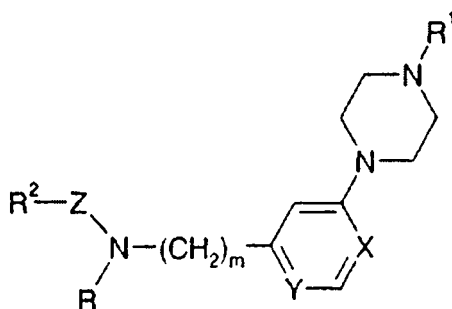
ES 2 314 744 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazinilpiridina como agentes anti-obesidad.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piridina, a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles en el tratamiento de obesidad y otras enfermedades.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



I

en donde

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R¹ es alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇ y cicloalquilalquilo de C₃-C₇;

X es N y Y es C, o

Y es N y X es C;

m es 0 ó 1;

Z es C(O) o SO₂;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alqueno de C₃-C₇, alquino de C₃-C₇, halogenalquilo C₁-C₇, hidroxialquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por fenilo o alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇,

fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇, fenilalquilo C₁-C₇ en donde el anillo fenilo es no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇ y -NR³R⁴, o, en caso que Z sea C(O), R² puede ser también alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alqueno C₃-C₇, alquino C₃-C₇,

alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇,

cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido por fenilo,

cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇,

fenilo no sustituido, o fenilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇, o

fenilalquilo C₁-C₇ en donde fenilo es no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇; o

ES 2 314 744 T3

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando el anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, oxo, halógeno y halogenalquilo C₁-C₇, o estando condensados con un anillo fenilo o ciclohexilo, estando el anillo fenilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno y halogen-alquilo C₁-C₇;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos en el receptor 3 de histamina (receptor H3).

La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que se distribuye ampliamente a lo largo del cuerpo, por ejemplo, el tracto gastrointestinal (Burks 1994 en Johnson L.R. ed., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press, NY, pp. 211 - 242). La histamina regula una variedad de eventos patofisiológicos digestivos tales como secreción de ácidos gástricos, movilidad intestinal (Leurs *et al.*, *Br J. Pharmacol.* 1991, 102, pp 179-185), respuestas vasomotoras, respuestas inflamatorias intestinales y reacciones alérgicas (Raithel *et al.*, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 108, 127-133). En el cerebro de mamíferos, la histamina se sintetiza en los cuerpos celulares histaminérgicos que se encuentran en forma central en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. A partir de esto, los cuerpos celulares se proyectan a varias regiones cerebrales (Panula *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 2572-2576; Inagaki *et al.*, *J. Comp. Neurol* 1988, 273, 283 - 300).

De acuerdo con el conocimiento actual, la histamina media todas sus acciones tanto en el sistema nervioso central (CNS) como en el periférico a través de cuatro receptores de histamina distintos, los receptores de histamina H1, H2, H3 y H4.

Los receptores H3 se localizan predominantemente en el CNS. Como un autorreceptor, los receptores H3 inhiben constitutivamente la síntesis y secreción de histamina de las neuronas histaminérgicas (Arrang *et al.*, *Nature* 1983, 302, 832-837; Arrang *et al.*, *Neuroscience* 1987, 23, 149-157). Como heterorreceptores, los receptores H3 también modulan la liberación de otros neurotransmisores tales como acetilcolina, dopamina, serotonina y norepinefrina entre otros en tanto el sistema nervioso central como en los órganos periféricos, tales como pulmones, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal (Clafam & Kilpatrick, *Br. J. Pharmacol.* 1982, 107, 919-923; Blandina *et al.* en *The Histamina H3 Receptor* (Leurs RL y Tithmermann H eds, 1998, pp 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands). Los receptores H3, son activos constitutivamente, lo que significa que aún sin histamina exógena, el receptor se activa en forma sonora. En el caso de un receptor de inhibición tal como el receptor H3, esta actividad inherente causa inhibición de la liberación de neurotransmisores. Por lo tanto, debe ser importante que un antagonista H3R pueda también tener actividad agonista inversa para tanto bloquear los efectos de histamina exógenos como cambiar el receptor de su forma constitutivamente activa (inhibidora) a un estado neutral.

La amplia distribución de los receptores H3 en el CNS de los mamíferos indica el rol fisiológico de este receptor. Por lo tanto ha sido propuesto el potencial terapéutico como un objetivo desarrollo de fármaco nuevo en varias indicaciones.

La administración de ligandos H3R - como antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales - puede influir en los niveles de histamina o la secreción de neurotransmisores en el cerebro y la periferia y así puede ser útil en el tratamiento de varias enfermedades. Estas enfermedades incluyen obesidad, (Masaki *et al*; *Endocrinol.* 2003, 144, 2741-2748; Hancock *et al.*, *European J. of Pharmacol.* 2004, 487, 183-197), enfermedades cardiovasculares tal como infarto al miocardio agudo, demencia y trastornos cognitivos tales como desorden de hiperactividad déficit de atención (ADHD) y enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos tales como esquizofrenia, depresión, epilepsia, enfermedad de Parkinson y espasmos o convulsiones, trastornos de sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular tales como Morbus Meniere, abuso de fármacos y náuseas por movimiento (Timmermann, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 4-11).

Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proporcionar antagonistas y respectivamente agonistas inversos del receptor H3 que actúen selectiva y directamente. Estos antagonistas/agonistas inversos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

En la EP 233 051 A2 se describe 4-(piperacil-1-il)-2-etoxicarbonilaminopiridina. Los compuestos se han encontrado útiles como agente antiarrítmico cardíaco. La US 2003 236259 A describe aril- y heteroarilpiperacinas útiles como antagonistas de histamina H3 y agonistas inversos.

En la presente descripción el término "alquilo", solo en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena recta o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, de preferencia uno a dieciséis átomos de carbono, más preferiblemente uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" o "alquilo de C₁-C₇", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena ramificada o recta con 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia un grupo alquilo cadena ramificada o recta con 1 a 6

ES 2 314 744 T3

átomos de carbono y particularmente preferible un grupo alquilo de cadena ramificada o recta con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de C₁-C₇ de cadena ramificada o recta son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *ter*-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, de preferencia metilo, etilo e isopropilo y más preferiblemente metilo y etilo.

El término “alquenilo inferior” o “alquenilo de C₃-C₇”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de C₁-C₇ de cadena ramificada o recta que comprende un enlace olefínico y hasta 7, de preferencia hasta 6, particularmente preferido hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo son 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es 2-propenilo.

El término “alquinilo inferior” o “alquinilo de C₃-C₇”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena ramificada o recta que comprende un enlace triple y hasta 7, de preferencia hasta 6, particularmente preferible hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen 2-propinil(propargilo), 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-pentin-3-ilo.

El término “alcoxi” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo. El término “alcoxi inferior” se refiere al grupo R'-O-, en donde R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado previamente otorgado (“alcoxi de C₁-C₇”). Ejemplos de grupos alcoxi inferior son por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *ter*-butoxi, de preferencia metoxi y etoxi y muy preferiblemente metoxi.

El término “alcoxialquilo inferior” o “alcoxi de C₁-C₇ alquilo de C₁-C₇” se refiere a grupos alquilo inferior como se definió antes en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se reemplaza por un grupo alcoxi como se definió antes. Entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos están metoximetilo, metoxietilo y etoximetilo, con metoximetilo siendo especialmente preferido.

El término “alcoxialcoxi inferior” o “alcoxi de C₁-C₇-alcoxi de C₁-C₇” se refiere a grupos alcoxi inferior como se definió antes en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se reemplaza por un grupo alcoxi como se definió antes. Entre los grupos alcoxialcoxi inferior preferidos están metoxietoxi, metoxipropiloxi y etoxietoxi, con metoxietoxi siendo especialmente preferido.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, con flúor, cloro y bromo siendo preferidos.

El término “halogenalquilo inferior” o “halogen-alquilo de C₁-C₇” se refiere a grupos alquilo inferior como se definió antes en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se reemplaza por un átomo de halógeno, de preferencia fluoro o cloro, más preferiblemente fluoro. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos están trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, con trifluorometilo siendo especialmente preferido.

El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxi-alquilo de C₁-C₇” se refiere a grupos alquilo inferior como se definió antes en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se reemplaza por un grupo hidroxi. Ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior son hidroximetilo o hidroxietilo.

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo de C₃-C₇” significa un anillo de cicloalquilo que contiene 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El anillo de cicloalquilo se puede sustituir como se definió. Se prefiere especialmente ciclopropilo o ciclopentilo.

El término “cicloalquilalquilo inferior” o “cicloalquilo de C₃-C₇-alquilo de C₁-C₇” se refiere a grupos alquilo inferior como se definió antes en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se reemplaza por un grupo cicloalquilo como se definió antes. Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo inferior preferidos son ciclopropilmetilo o ciclopentilmetilo.

El término “fenilalquilo inferior” o “fenil-alquilo de C₁-C₇” se refiere a grupos alquilo inferior como se definió antes en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se reemplaza por un grupo fenilo. El anillo de fenilo se puede sustituir como se definió.

Ejemplos de grupos fenilalquilo inferior preferidos son bencilo, 4-metilbencilo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo y 3,4-dimetoxibencilo.

El término “forma un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7-miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre” se refiere a un anillo heterocíclico N saturado, que puede opcionalmente contener un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre adicional, tales como azetidino, pirrolidino, imidazolidino, pirazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, isotiazolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino o azepano. El anillo heterocíclico puede ser no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, halógeno y halogenalquilo. El anillo heterocíclico puede condensarse también con un anillo fenilo o un anillo ciclohexilo, el anillo fenilo o ciclohexilo siendo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y halogenalquilo. Ejemplos para estos anillo heterocíclicos condensados son 3,4-dihidro-1H-isoquinolina, octahidroquinolina, 3,4-dihidro-2H-quinolina, 1,3-dihidroisoindol y 2,3-dihidroindol.

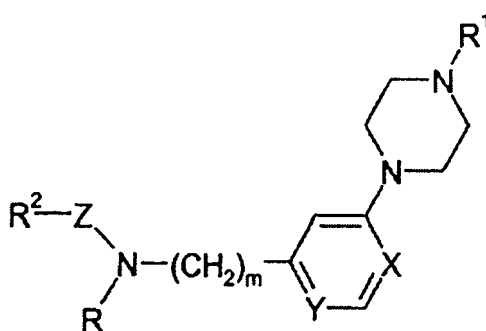
ES 2 314 744 T3

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen efectividad y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables. Las sales se forman con ácidos orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, de preferencia ácido clorhídrico y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además estas sales pueden prepararse a partir de adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que ocurren naturalmente, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. El compuesto de la fórmula I puede estar también presente en forma de iones anfóteros. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I particularmente preferidas son las sales de clorhidrato.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser también solvatados, por ejemplo, hidratados. La solvatación se puede llevar a cabo en el curso del proceso de fabricación pueden tomar lugar por ejemplo, como una consecuencia de higroscopia, las propiedades de un compuesto de la fórmula I inicialmente anhidro (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

"Isómeros" son compuestos que tienen fórmulas con peso molecular idéntico pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en espacio se designan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes idénticas unas de otras se designan "diastereoisómeros" y los estereoisómeros que son imágenes idénticas no superpuestas se designan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se designa un "centro quiral".

En detalle, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula general



I

en donde

R es hidrógeno o alquilo inferior;

R¹ es alquilo inferior o cicloalquilo C₃-C₇;

X es N e Y es C, o

Y es N y X es C;

m es 0 ó 1;

Z es C(O) o SO₂;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno de C₃-C₇, alquino de C₃-C₇, halogenalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo de C₃-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido por fenilo o alquilo inferior, cicloalquilalquilo de C₃-C₇ inferior,

ES 2 314 744 T3

fenilo no sustituido, o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior,

5 fenilalquilo inferior en donde el anillo fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior, piridilo no sustituido; o piridilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior y $-NR^3R^4$,

o, en caso que Z sea C(O), R^2 puede ser también alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior; R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

10

R^4 se selecciona del grupo que consiste en

alquilo inferior, alqueno de C_3-C_7 , alquino de C_3-C_7 , alcoxialquilo inferior,

15

cicloalquilo de C_3-C_7 , cicloalquilo de C_3-C_7 sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo de C_3-C_7 inferior,

fenilo no sustituido; o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior, o

20

fenilalquilo inferior en donde fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior; o

25

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando el anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, halógeno y halogenalquilo, o estando condensados con un anillo fenilo o ciclohexilo, estando el anillo fenilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y halogenalquilo;

30

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35

Los compuestos de la fórmula I preferidos de acuerdo con la presente invención son aquellos, en donde R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo de C_3-C_7 , con aquellos compuestos, en donde R^1 es cicloalquilo de C_3-C_7 siendo más preferidos y aquellos compuestos, en donde R^1 es ciclopentilo, siendo más preferidos. Los compuestos de la fórmula I, en donde R^1 es etilo o isopropilo, son también muy preferidos.

40

m es un entero de 0 ó 1. Son especialmente preferidos aquellos compuestos de la fórmula I, en donde m es 0. Sin embargo, los compuestos de la fórmula I, en donde m es 1, son también una modalidad preferida de la invención.

45

Los compuestos de la fórmula I preferidos de la presente invención son aquellos, en donde R es hidrógeno y R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno de C_3-C_7 , alquino de C_3-C_7 , halogenalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo de C_3-C_7 o cicloalquilo de C_3-C_7 sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo de C_3-C_7 inferior,

50

fenilo no sustituido o fenil mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior,

55

fenilalquilo inferior en donde el anillo fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior y $-NR^3R^4$,

o, en caso que Z sea C(O), R^2 pueden ser también alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior.

60

Un grupo de los compuestos de la fórmula I preferidos de acuerdo con la presente invención son aquellos, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno de C_3-C_7 , alquino de C_3-C_7 , halogenalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo de C_3-C_7 o cicloalquilo de C_3-C_7 sustituido por fenilo o alquilo inferior, cicloalquilalquilo de C_3-C_7 inferior,

65

fenilalquilo inferior en donde el anillo fenilo es no sustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior y $-NR^3R^4$,

o, en caso que Z sea C(O), R^2 puede ser también alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior.

65

Dentro de este grupo, los compuestos de la fórmula I, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo de C_3-C_7 y alcoxialquilo inferior, son más preferidos.

ES 2 314 744 T3

Además, los compuestos de la fórmula I son preferidos, en donde R² es fenilalquilo inferior en donde fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior.

También se prefieren los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en donde R² es el grupo -NR³R⁴ y R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente, con aquellos compuestos, en donde R³ y R⁴ son alquilo inferior, siendo especialmente preferidos.

Otro grupo de los compuestos de la fórmula I preferidos son aquellos, en donde R² es el grupo -NR³R⁴, R³ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno de C₃-C₇, alquinilo de C₃-C₇, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo de C₃-C₇,

cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo de C₃-C₇ inferior,

fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior y

fenilalquilo inferior en donde fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior.

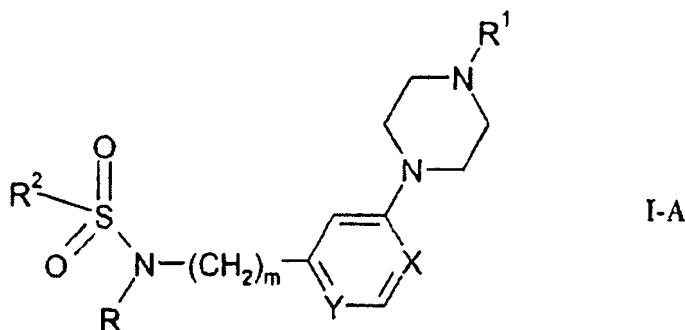
Además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde R² es -NR³R⁴ y R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, el anillo heterocíclico siendo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, halógeno y halogenalquilo, o estando condensados con un anillo fenilo o ciclohexilo, estando el anillo fenilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y halogenalquilo.

Aquellos compuestos especialmente preferidos dentro de este grupo son en donde R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros. De preferencia, el anillo heterocíclico está no sustituido o sustituido por uno o dos grupos seleccionados independientemente de alquilo inferior, halógeno o halogenalquilo inferior o se condensa con un fenilo de anillo ciclohexilo. Más preferiblemente, R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno forma los grupos piperidina, morfolina, pirrolidina, 2-metil-pirrolidina, 2-trifluorometilpirrolidina, 2-isopropilpirrolidina, 2-metilpiperidina, 3-metil-piperidina, 4-metilpiperidina, 2,6-dimetilpiperidina, 4-fluoropiperidina, 4,4-difluoro-piperidina, 3,3-difluoropiperidina, 4-trifluorometil-piperidina, octahidroquinolina, 3,4-dihidro-2H-quinolina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolina, 1,3-dihidroisoindol, 2,3-dihidroindol y azepan.

Los compuestos de la presente invención que son preferidos además son aquellos, en donde R² es el grupo -NR³R⁴, R³ es hidrógeno y R⁴ es fenilalquilo inferior en donde fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior.

Además, se prefieren los compuestos de la fórmula I de la presente invención, en donde R² es fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halogenalquilo inferior.

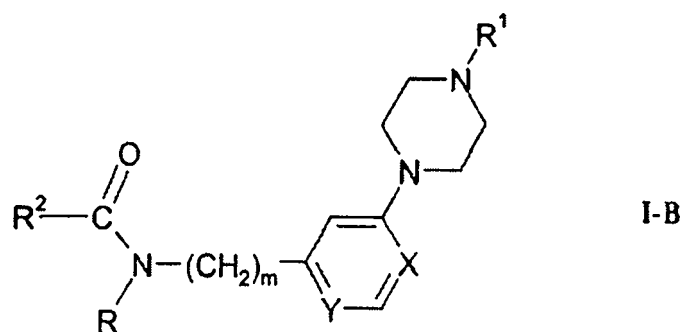
Un grupo preferido de los compuestos de la fórmula I es aquel, en donde Z es SO₂. Estos son los compuestos que tienen la fórmula



en donde X, Y, R, R¹, R² y m son como se definieron anteriormente.

ES 2 314 744 T3

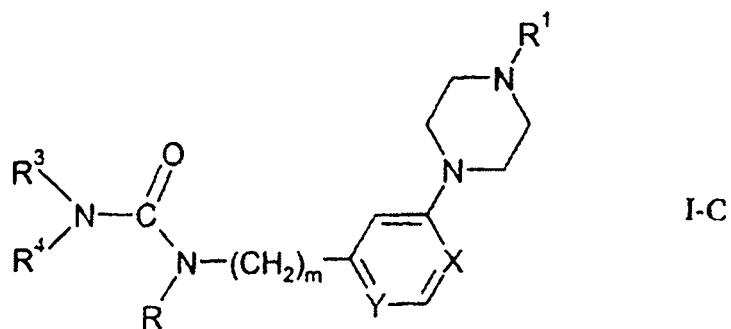
Además, se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde Z es C(O). Estos son compuestos que tienen la fórmula



20 en donde X, Y, R, R¹, R² y m son como se definieron anteriormente.

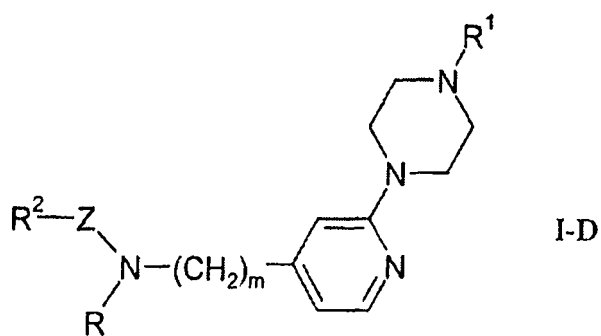
Dentro de este grupo, son especialmente preferidos aquellos compuestos en donde Z es C(O)

25 y R² es -NR³R⁴, significando así los compuestos de la fórmula



en donde X, Y, R, R¹, R³, R⁴ y m son como se definieron anteriormente.

45 Los compuestos de la fórmula I de la presente invención son aquellos, en donde X es N y Y es C, significando así los compuestos de la fórmula



65 en donde R, R¹, R², Z y m son como se definieron anteriormente.

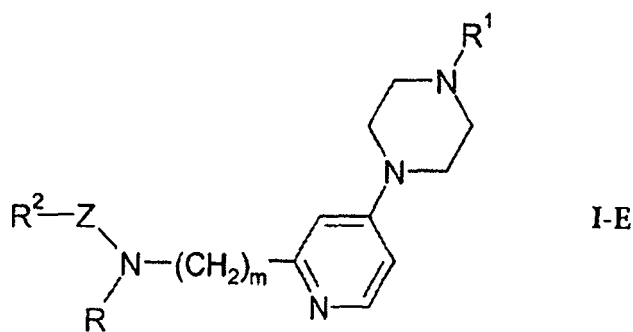
ES 2 314 744 T3

La invención incluye además los compuestos de la fórmula I, en donde X es C y Y es N, de esta manera significando los compuestos de la fórmula

5

10

15



en donde R, R¹, R², Z y m son como se definieron anteriormente.

20

Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, en donde R es hidrógeno.

25

También se prefieren los compuestos de la fórmula I, en donde R es alquilo inferior, siendo especialmente preferidos aquellos compuestos, en donde R es metilo.

Los ejemplos de los compuestos de la fórmula I preferidos son los siguientes:

30

1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-propil-urea,

35

3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1,1-dietil-urea,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-propionamida,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-butiramida,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-C-fenil-metansulfonamida,

40

C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metansulfonamida,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-fluoro-bencensulfonamida,

4-cloro-N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencensulfonamida,

45

1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-(4-fluoro-bencil)-urea,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-propionamida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-butiramida,

50

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-metoxi-benzamida,

55

C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metansulfonamida,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclopropancarboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclobutancarboxílico,

60

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-etil-butiramida,

65

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-fluoro-benzamida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-4-fluoro-benzamida,

ES 2 314 744 T3

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-metoxi-benzamida,
2-cloro-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-nicotinamida,
5 N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-fenil-acetamida,
N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida,
10 Éster isobutílico de ácido [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-carbámico,
1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-propil-urea,
15 1-ciclohexil-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-urea,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico,
20 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido pirrolidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
25 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-metil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico,
30 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro-piperidin-1-carboxílico,
35 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3,3-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico,
40 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-quinolin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico,
45 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-metil-pirrolidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico,
50 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-isopropil-pirrolidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico,
55 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico,
3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-urea,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida ácido azepan-1-carboxílico,
60 3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-etil-1-fenil-urea,
3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea,
65 N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-butiramida,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,

ES 2 314 744 T3

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-2-fenil-acetamida,
N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-4-fluoro-benzamida,
5 2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-3-metil-butiramida,
1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-3-propil-urea,
1-ciclohexil-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-urea,
10 1-bencilo-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-urea,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida de ácido propan-1-sulfónico,
15 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida de ácido dimetilamin-1-sulfónico,
C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-metansulfonamida,
N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-bencensulfonamida,
20 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-propionamida,
[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopropancarboxílico,
25 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-butiramida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida,
[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,
30 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-etil-butiramida,
[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
35 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-fluoro-benzamida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-fluoro-benzamida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida,
40 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-metoxi-benzamida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-metoxi-benzamida,
45 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida,
2-cloro-N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-nicotinamida,
Éster 2-metoxi-etílico de ácido[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-carbámico,
50 1-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-(2-metoxi-fenil)-urea,
1-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-(1-fenil-etil)-urea,
55 [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclopentancarboxílico,
60 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
65 [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,
[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclohexancarboxílico,

ES 2 314 744 T3

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamida de ácido piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamida de ácido pirrolidin-1-carboxílico,
5 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
3-ciclohexil-1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-metil-urea,
3-ciclopentil-1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-metil-urea,
10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Particularmente preferidos son de los compuestos de la fórmula I de la presente invención los siguientes:

15 1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-(4-fluoro-bencil)-urea,
N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-butiramida,
20 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,
1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-propil-urea,
25 1-ciclohexil-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-urea,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido piperidin-1-carboxílico,
30 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico,
35 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro-piperidin-1-carboxílico,
40 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-quinolin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido azepan-1-carboxílico,
45 [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,
50 [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen individualmente modalidades preferidas de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden formar sales de adición ácidas con ácidos, tales como ácidos convencionales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato y metansulfonato. Se prefieren las sales de clorhidrato. También forman parte de la presente invención solvatos e hidratos de los compuestos de la fórmula I y sus sales.

Además, el átomo N del anillo de piridina puede estar presente como un grupo de óxido N. Estos óxidos N de los compuestos de la fórmula I también forman parte de la presente invención.

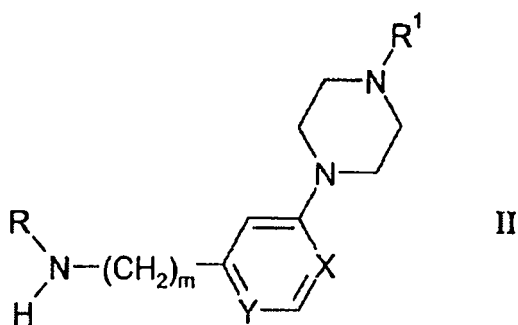
ES 2 314 744 T3

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas se pueden obtener por ejemplo mediante resolución de racematos, mediante síntesis asimétrica o cromatografía asimétrica (cromatografía con un eluyente o adsorbente quiral). La invención abarca todas estas formas.

Se apreciará, que los compuestos de la fórmula general I en esta invención se pueden derivar a grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de conversión al compuesto de origen *en vivo*. Los derivados metabólicamente lábiles y fisiológicamente aceptables, que son capaces de producir los compuestos de origen de la fórmula general I *en vivo* también están dentro del alcance de esta invención.

Un aspecto adicional de la presente invención es el procedimiento para la fabricación de los compuestos de la fórmula I como se definió antes, proceso que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



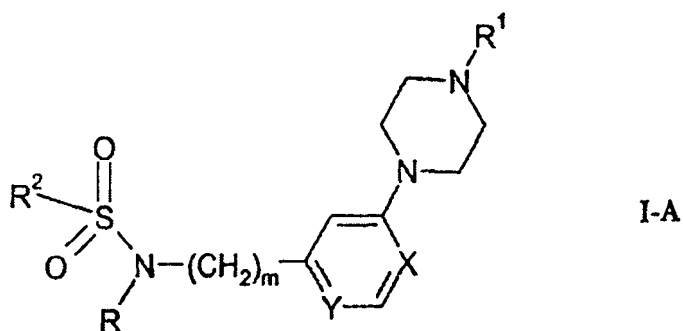
en donde X, Y, R, R¹ y m son como se definieron anteriormente,

con un cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo de la fórmula III



en donde R² es como se definió anteriormente,

para obtener un compuesto de la fórmula I-A



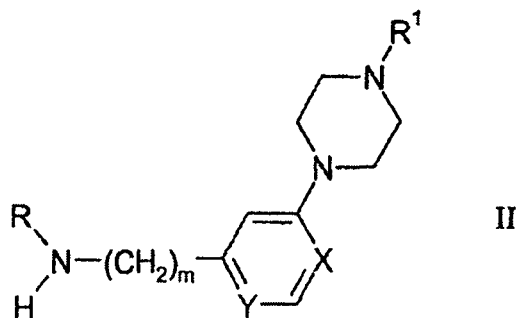
en donde X, Y, R, R¹, R² y m son como se definieron anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

5

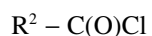
10

15



en donde X, Y, R, R¹ y, m son como se definieron anteriormente, con un cloruro de la fórmula IV

20



IV

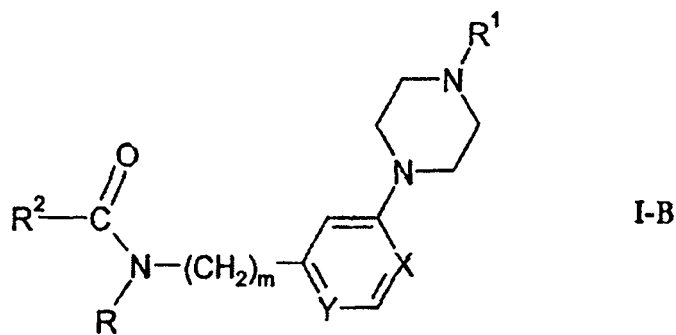
en donde R² es como se definió anteriormente,

para obtener un compuesto de la fórmula I-B

25

30

35



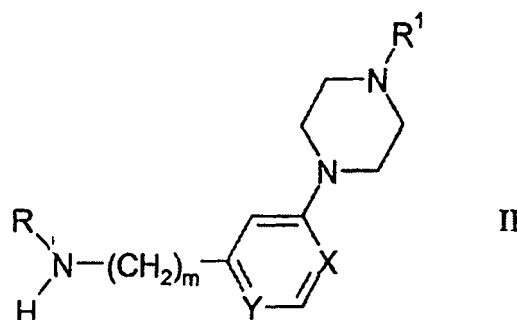
40 en donde X, Y, R, R¹, R² y m son como se definieron anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

45

50

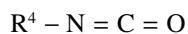
55



60 en donde X, Y, R, R¹ y m son como se definieron anteriormente,

con un isocianato de la fórmula V

65



V

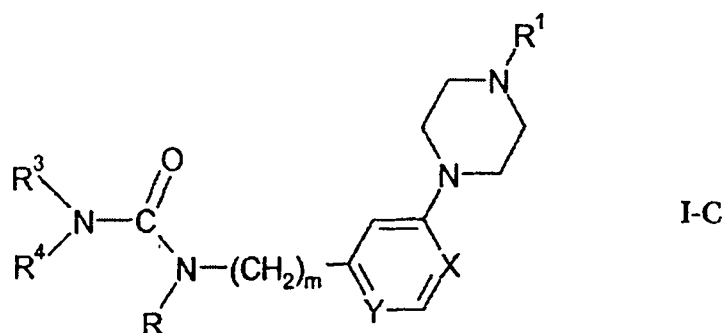
en donde R⁴ es como se definió anteriormente,

ES 2 314 744 T3

para obtener un compuesto de la fórmula I-C

5

10



15

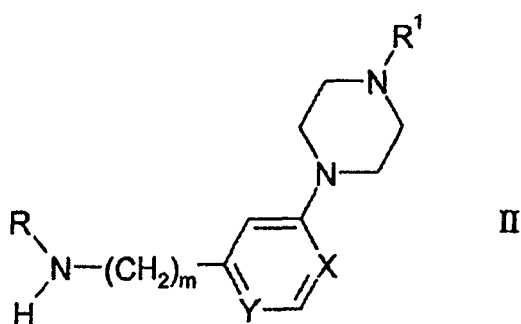
en donde R³ es hidrógeno y X, Y, R, R¹, R⁴ y m son como se definieron anteriormente, o

d) activar un compuesto de la fórmula II

20

25

30



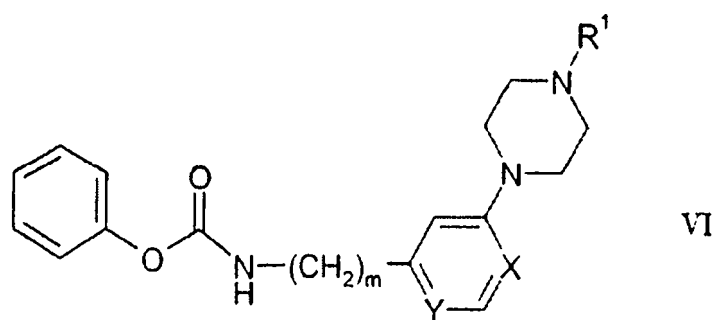
en donde X, Y, R, R¹ y m son como se definieron anteriormente,

35

con cloroformiato de fenilo para obtener un carbamato de fenilo de la fórmula

40

45



el cual se hace reaccionar luego con una amina de la fórmula

50



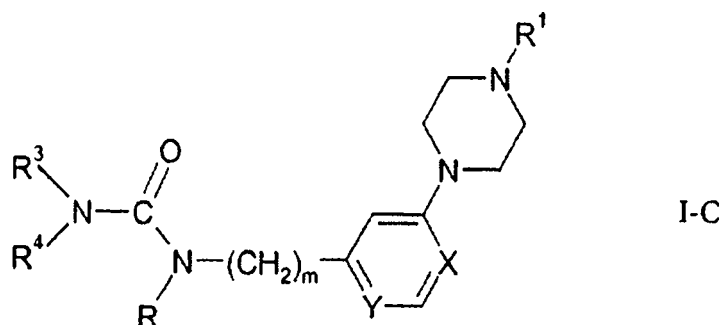
VII,

en donde R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente, para obtener un compuesto de la fórmula I-C

55

60

65



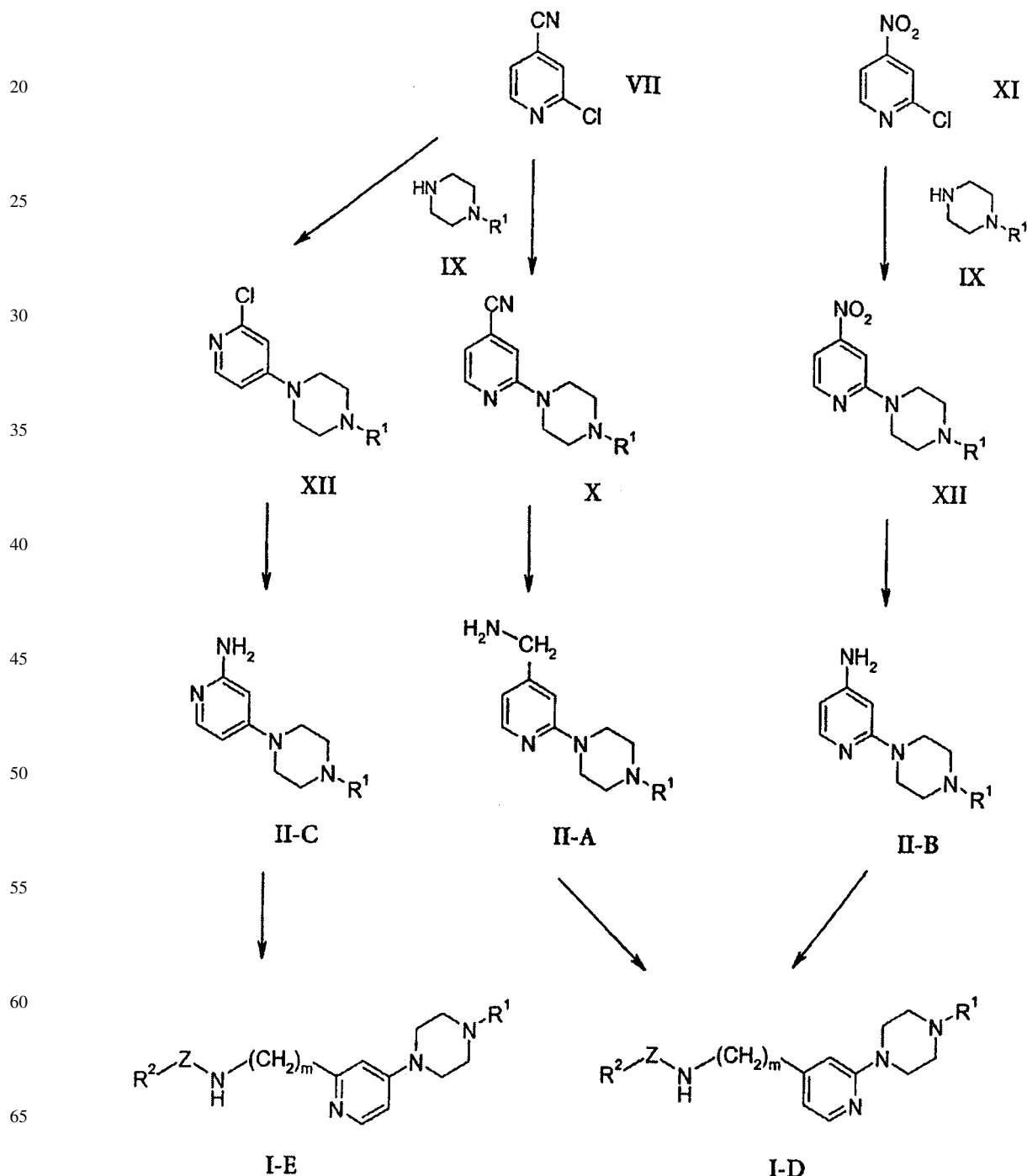
en donde X, Y, R, R¹, R³, R⁴ y m son como se definieron anteriormente,

y si se desea, convertir el compuesto de la fórmula I-A, I-B o I-C en una sal farmacéuticamente aceptable.

En más detalle, los compuestos de la fórmula I pueden fabricarse mediante los métodos dados a continuación, por los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de reacción individuales se conocen por una persona capacitada en la técnica. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos análogos a los métodos dados a continuación, por métodos descritos en referencias citadas en el texto o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la técnica.

La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en el siguiente esquema de reacción. Los requerimientos para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes se conocen por aquellos expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Esquema de reacción 1



ES 2 314 744 T3

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 1 como sigue:

a) El acoplamiento de los derivados de piridina sustituidos con cloro con piperazinas se describe ampliamente en la literatura y los procedimientos se conocen por aquellos expertos en la técnica (para condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan estas reacciones véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Convenientemente se pueden transformar 2-cloro-4-cianopiridina (VIII) o 2-cloro-4-nitropiridina (XI) a los derivados de piridina respectivos XII o X y XIII, respectivamente, a través de la reacción con un derivado de piperazina IV (tanto disponible comercialmente como accesible por métodos descritos en las referencias o mediante métodos conocidos en la técnica; según sea adecuado). Se puede llevar a cabo la reacción en presencia o ausencia de un solvente y en presencia o ausencia de una base. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente como agua y/o dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base como diisopropiletilamina (DIPEA). No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente que será empleado, con la condición de que no tenga efecto adverso en la reacción o los reactivos incluidos y que pueda disolver los reactivos, al menos en alguna medida. Los ejemplos para los solventes adecuados incluyen DMF, diclorometano (DCM), dioxano, tetrahidrofurano (THF) y similares. No hay restricción particular en la naturaleza de la base usada en esta etapa y cualquier base comúnmente usada en este tipo de reacción se puede igualmente emplear. Los ejemplos de estas bases incluyen trietilamina y diisopropiletilamina y similares. La reacción se puede llevar a cabo en una gran escala de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se encontró conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Un periodo de 0.5 horas a varios días será generalmente suficiente para producir los derivados de piridina XII o X y XIII.

b) La reducción de la funcionalidad ciano o nitro en X o XII, respectivamente, puede lograrse bajo varias condiciones de reacción reductoras para acceder a los derivados de aminometilpiridina II-A (los compuestos de la fórmula II en donde m es 1) o los derivados aminopiridina II-B (los compuestos de la fórmula II en donde m es 0). Las condiciones de reacción para cada reacción se describen ampliamente en la literatura y los procedimientos se conocen por aquellos expertos en la técnica (Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan estas reacciones véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Se encuentra conveniente hidrogenar X o XII sobre níquel de Raney o paladio/carbón (Pd/C) en un solvente y en presencia o ausencia de un ácido. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente como metanol o acetato de etilo. No existe restricción particular sobre la naturaleza del solvente que ha de utilizarse, siempre que no tenga efecto adverso sobre la reacción o los reactivos incluidos y que pueda disolver los reactivos, al menos en alguna medida. Ejemplos para solventes adecuados incluyen: metanol, etanol, acetato de etilo y similares. No existe restricción particular sobre la naturaleza del ácido usado en esta etapa y cualquier base comúnmente usada en este tipo de reacción puede emplearse igualmente. Ejemplos de estos ácidos incluyen ácido acético o HCl y similares. Se puede lograr la reducción a través de hidrógeno, sin embargo cualesquiera otros agentes de reducción empleados en esta reacción pueden emplearse igualmente. Ni la presión de hidrógeno precisa ni la temperatura de reacción precisa son críticas para la invención. La reacción puede llevarse a cabo sobre una gran escala de temperaturas y una escala amplia de presión de hidrógeno. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo a partir de 0.5 h a varios días generalmente será suficiente para producir los derivados de piridina II-A (m es 1).

Empezando a partir del intermedio XIII la funcionalidad cloro puede transformarse a la amina respectiva mediante la reacción con amoniaco bajo una gran escala de condiciones. Sin embargo, se encontró conveniente hacer reaccionar XIII con amoniaco en un solvente o sin un solvente en presencia o ausencia de cobre o sales de cobre. No existe restricción particular sobre la naturaleza del solvente que se empleará, considerando que no tenga efecto adverso sobre la reacción o los reactivos incluidos y que pueda disolver los reactivos, al menos en alguna medida. Ejemplos para solventes adecuados incluyen metanol, etanol y similares. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a 250°C. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo a partir de 0.5 h a varios días generalmente será suficiente para producir derivados de aminopiridina II-C. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan estas reacciones véase, por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2da Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999.

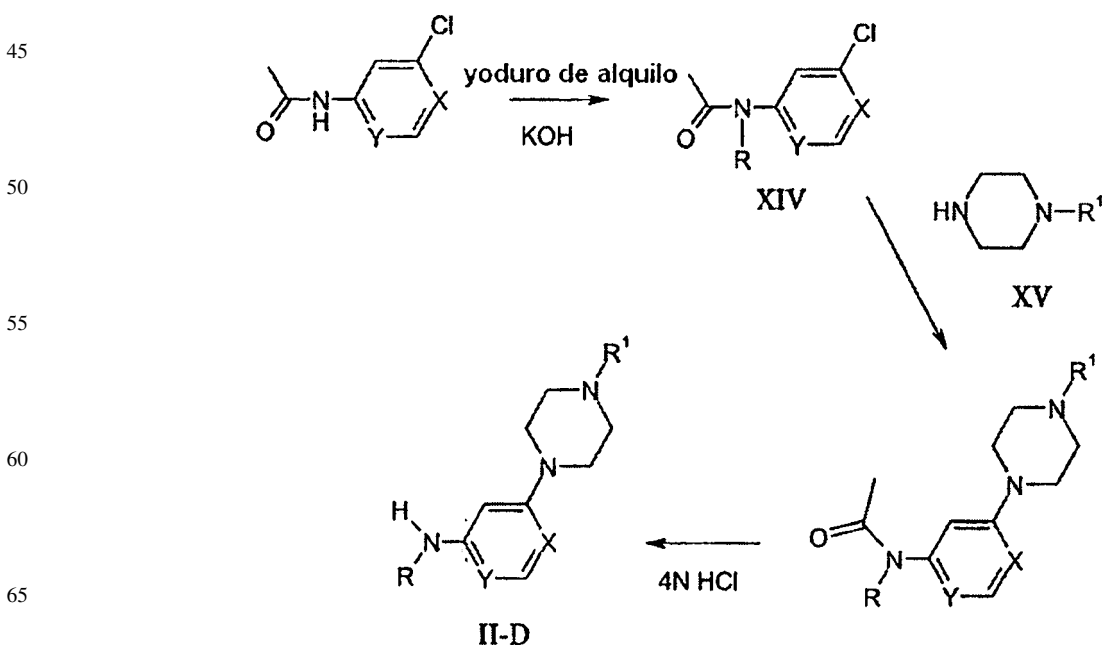
c) Se pueden preparar las sulfonamidas, amidas, carbamatos y ureas a partir de materiales de partida adecuados de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica. La conversión de la porción amino en II-A, II-B o II-C para acceder las sulfonamidas, amidas, carbamatos y ureas puede afectarse por métodos descritos en la literatura. Por ejemplo la conversión de los derivados de amina: II para acceder los compuestos de la fórmula general I se afecta por la reacción de II con cloruros de sulfonilo o sulfamoilo adecuados (los compuestos de la fórmula III), o con cloruros de ácido, cloroformiatos, o ésteres de carbonato (los compuestos de la fórmula IV), o con isocianatos (los compuestos de la fórmula V como se definieron anteriormente), respectivamente, en un solvente tipo diclorometano y en presencia o ausencia de una base. Los compuestos de la fórmula III; IV o V son disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos. No existe restricción particular sobre la naturaleza del solvente que se empleará, considerando que no tenga efecto adverso sobre la reacción o los reactivos incluidos y que pueda disolver los reactivos,

al menos en alguna medida. Ejemplos para solventes adecuados incluyen cloroformo o dioxano, THF y similares. No existe restricción particular sobre la naturaleza de la base usada en esta etapa y cualquier base comúnmente usada en este tipo de reacción puede emplearse igualmente. Ejemplos de estas bases incluyen trietilamina y diisopropilamina y similares. La reacción puede llevarse a cabo sobre una gran escala de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo a partir de 0.5 h a varios días generalmente será suficiente para producir derivados de piridina de la fórmula I. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan estas reacciones véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2da Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, Nueva York, NY. 1999.

Para obtener los compuestos de la fórmula I en donde R^2 es $-NR^3R^4$, como se definió anteriormente, II se puede activar bajo varias condiciones conocidas por aquellos expertos en la técnica. Sin embargo se encuentra conveniente activar la funcionalidad amina en II con cloroformiato de fenilo para acceder al carbamato de fenilo respectivo de la fórmula V. La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un solvente y/o una base. No existe restricción particular sobre la naturaleza del solvente que se empleará, considerando que no tenga efecto adverso sobre la reacción o los reactivos incluidos y que pueda disolver los reactivos, al menos en alguna medida. Ejemplos para solventes adecuados incluyen diclorometano (DCM), cloroformo, THF y similares. No existe restricción particular sobre la naturaleza de la base usada en esta etapa y cualquier base comúnmente usada en este tipo de reacción puede emplearse igualmente. Ejemplos de estas bases incluyen piridina, trietilamina y diisopropilamina y similares. La reacción puede llevarse a cabo sobre una gran escala de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo a partir de 0.5 h a varios días generalmente será suficiente para producir el intermedio carbamato de fenilo. En forma subsecuente, la mezcla de reacción se trata con una amina de la fórmula VI (HNR^3R^4 ; como se definió anteriormente). La reacción puede llevarse a cabo sobre una gran escala de temperaturas y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción con calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo a partir de 0.5 h a varios días generalmente será suficiente para producir los compuestos de la fórmula I.

d) Los compuestos de la fórmula II-D, en donde R es alquilo inferior, pueden prepararse a partir N-(2-cloropiridin-4-il)acetamida (disponible comercialmente) o N-(4-cloropiridin-2-il)acetamida con métodos de alquilación conocidos en la técnica, por ejemplo mediante alquilación con un yoduro de alquilo en presencia de una base fuerte tal como hidróxido de potasio. Los derivados de N-alquilo-acetamida resultantes de la fórmula XIV se hacen reaccionar luego con piperazinas adecuadas de la fórmula XV y finalmente el grupo acetilo se corta bajo condiciones ácidas fuertes (ácido clorhídrico 4N) para obtener los compuestos de la fórmula IIa en donde R es alquilo inferior (véase, Esquema de reacción 2).

Esquema de reacción 2



ES 2 314 744 T3

Como se describió antes, los compuestos de la fórmula I de la presente invención se pueden usar como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Ejemplos de estas enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (X síndrome), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, déficit cognitivo, desorden de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, embolia, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño incluyendo narcolepsia y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades gastrointestinales. Se prefiere el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

La invención por lo tanto también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se definió antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere a los compuestos como se definió antes para uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que son asociadas con la modulación de receptores H3. Ejemplos de estas enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (X síndrome), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, déficit cognitivo, desorden de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, embolia, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño incluyendo narcolepsia y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades gastrointestinales.

En otra modalidad, la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con modulación de receptores H3. Ejemplos de estas enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (X síndrome), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, déficit cognitivo, desorden de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, embolia, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño incluyendo narcolepsia y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades gastro-intestinales. Se prefiere un método para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

La invención se relaciona además al uso de los compuestos de la fórmula I como se definió antes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Ejemplos de estas enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (X síndrome), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, déficit cognitivo, desorden de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, embolia, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño incluyendo narcolepsia y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades gastro-intestinales. Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula I como se definió antes para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

Además, la invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I como se definió antes para la preparación de medicamentos el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3. Ejemplos de estas enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (X síndrome), enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo moderado, déficit cognitivo, desorden de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, embolia, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, náuseas y trastornos de sueño incluyendo narcolepsia y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades gastrointestinales. Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula I como se definió antes para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son, buenos antagonistas de receptor 3 histamina (H3R) y/o agonistas inversos.

La siguiente prueba se llevó a cabo para determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

Ensayo de unión con ³H-(R)α-metilhistamina

Se llevaron a cabo experimentos de unión por saturación usando membranas HR³-CHO preparadas como se describió en Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

ES 2 314 744 T3

Se incubó una cantidad adecuada de membrana (60 a 80 μg proteína/pocillo) con concentraciones incrementando de di-clorhidrato $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -metilhistamina (0.10 a 10 nM). Se determinó la unión no específica usando un exceso de 200 veces de dibromhidrato (R) α -metilhistamina frío (500 nM concentración final). La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente (en placas de pocillos profundos agitándolos durante tres horas). El volumen final en cada pocillo fue de 250 μl . La incubación fue seguida por filtración rápida en filtros GF/B (pre-enjuague con 100 μl de PEI al 0.5% en Tris 50 mM agitando a 200 rpm durante dos horas). La filtración se hizo usando un recolector de células y las placas de filtrado se lavaron luego cinco veces con regulador de lavado frío con hielo que contenía NaCl 0.5 M. Después de recolectar, las placas se secaron a 55°C durante 60 minutos, después se añadió fluido de centello (Microscint 40, 40 microl en cada pocillo) y se determinó la cantidad de radioactividad en el filtro en contador principal Packard después de agitar las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

Regulador de unión:: Tris-HCl 50 mM pH 7.4 y 5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ pH 7.4. Regulador de lavado: Tris-HCl 50 mM pH 7.4 y 5 mM $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ y NaCl 0.5 M pH 7.4.

La medición indirecta de la afinidad de los agonistas inversos H3R: doce concentraciones incrementándose (variando de 10 μM a 0.3 nM) de los compuestos seleccionados se probaron siempre en concurrencia con los experimentos de unión usando membrana de la línea de células HR 3 -CHO humana. Una cantidad adecuada de proteína, por ejemplo, aproximadamente 500 cpm unión de RAMH a Kd, se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente en 250 μl de volumen final en placas de 96 pocillos en presencia de $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -metilhistamina (concentración final 1 nM = Kd). Se determinó unión no específica usando un exceso de 200 veces de dibromhidrato de (R) α -metilhistamina frío.

Todos los compuestos se probaron en una concentración individual por duplicado. Los compuestos que mostraron una inhibición de [^3H]-RAMH de más de 50% se probaron de nuevo para determinar IC_{50} en un experimento de dilución en serie. Se calcularon las K_i de IC_{50} con base en la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Los compuestos de la presente invención exhiben valores K_i dentro del intervalo de aproximadamente 1 nM a alrededor de 1000 nM, de preferencia de aproximadamente 1 nM a alrededor de 100 nM y muy preferiblemente de aproximadamente 1 nM a alrededor de 30 nM.

La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos de la presente invención seleccionados.

	K_i (nM)
Ejemplo 11	8, 5
Ejemplo 48	76, 7
Ejemplo 66	48, 6

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y ésteres se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas para administración entérica, parenteral o tópica. Se pueden administrar, por ejemplo, peroralmente, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatinas suaves y duras, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas se pueden llevar a cabo en una forma que será familiar para cualquier persona capacitada en la técnica al llevar los compuestos de la fórmula (I) descritos y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una administración galénica junto con materiales de vehículo líquido o sólido terapéuticamente compatible, inerte y no tóxico y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos comunes.

Los materiales de vehículos adecuados no sólo son materiales de vehículos inorgánicos, sino también materiales de vehículos orgánicos. De esta manera, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales se pueden usar como materiales de vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los materiales de vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, polioles líquidos y semisólidos y grasos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo no son vehículos, sin embargo, requeridos en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Los materiales de vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales de vehículos adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales de vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales de vehículos adecuados para preparaciones tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

ES 2 314 744 T3

Se consideran como adyuvantes farmacéuticos los estabilizadores comunes, conservadores, humectantes y agentes emulsificantes, agentes mejoradores de consistencia, agentes mejoradores de sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias reguladoras de pH, solubilizantes, colorantes y agentes de ocultamiento y antioxidantes.

5 La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de límites amplios dependiendo de la enfermedad que será controlada, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y, por supuesto, será ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. Se considera para pacientes adultos una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a alrededor de 1000 mg, especialmente aproximadamente 1 mg a alrededor de 100 mg. Dependiendo de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosis.

10 Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 0.1-500 mg, de preferencia 0.5-100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

15 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Sin embargo, éstos no intentan limitar su alcance en forma alguna.

Ejemplos

Intermedio 1

20 *1-Etil-4-(4-nitro-piridin-2-il)-piperazina*

Una mezcla de 2 g (13 mmoles) de 2-cloro-4-nitropiridina, 1.73 g (15 mmoles) de 1-etil-piperazina y 0.81 g (6 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) en 19 ml DMF y 20 ml de agua se calentó a 100°C durante 24 h. El precipitado se filtró y se lavó tres veces con 4 ml de agua y se secó durante 24 h al vacío para producir 2.03 g (68%) del compuesto del título como un aceite amarillo (m/e): 236.7 (MH⁺; 100%).

Intermedio 2

30 *2-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina*

Una solución de 2.03 g (9 mmoles) de 1-etil-4-(4-nitro-piridin-2-il)-piperazina en 30 ml de metanol se hidrogenó sobre 0.052 g Pd/C con 1 bar de hidrógeno durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto del título como un sólido amarillo el cual se usó sin purificación adicional (m/e): 207.1 (MH⁺; 100%).

Intermedio 3

40 *1-Ciclopentil-4-(4-nitro-piridin-2-il)-piperazina*

e

45 Intermedio 4

1-(2-Cloro-piridin-4-il)-4-ciclopentil-piperazina

50 Una mezcla de 5.6 g (35 mmoles) de 2-cloro-4-nitropiridina, 5.75 g (37 mmoles) de 1-ciclo-pentilpiperazina y 4.59 g (35 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 35 ml DMF y 12 ml agua se calentó a 9,5°C durante 3 h. Después de la evaporación hasta sequedad el residuo se recolectó en 150 ml de NaHCO₃ ac. y 150 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con 15.0 ml de acetato de etilo cada una y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 100 ml de NaHCO₃ ac. cada una y 100 ml de NaCl ac. sat. y se secaron con MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó con cromatografía en columna para producir 2.85 g (29%) de 1-ciclopentil-4-(4-nitro-piridin-2-il)-piperazina (m/e): 277.3 (MH; 100%) y 4.47 g (47%) de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-4-ciclopentil-piperazina (m/e): 266.3 (MH⁺; 100%).

Intermedio 5

60 *2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina*

Una mezcla de 2.85 g (10 mmoles) de 1-ciclopentil-4-(4-nitro-piridin-2-il)-piperazina y 0.285 g de Pd/C (10%) en 25 ml de metanol se trató con 1 bar hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 h. Después de la filtración la mezcla se evaporó hasta sequedad para producir 2.34 g (92%) del compuesto del título como un sólido marrón. (m/e): 247.4 (MH⁺; 100%).

ES 2 314 744 T3

Intermedio 6

4-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina

5 Una mezcla de 5.84 g (22 mmoles) de 1-(2-cloro-piridin-4-il)-4-ciclopentil-piperazina, 0.8 g polvo de cobre en 41 mL de amoníaco 7M en metanol se calentó a 150°C durante 18 h. Después de la evaporación hasta sequedad el residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de diclorometano/metanol y NEt_3 . La evaporación de las fracciones de producto combinadas produjeron 1.29 g (24%) del compuesto del título como sólido amarillento. (m/e): 247.3 (MH^+ ; 100%).

10

Intermedio 7

2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-isonicotinonitrilo

15 Una mezcla de 2 g (14 mmoles) de 2-cloro-4-cianopiridina y 2.34 g (15 mmoles) de 1-ciclopentilpiperazina en 5 ml DMF se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trató con 100 ml de NaHCO_3 1M ac. y se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se evaporó bajo presión reducida para producir 3.4 g (92%) del compuesto del título como un sólido gris. (m/e): 257.3 (MH^+ ; 100%).

20

Intermedio 8

C-[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamina

25 Una solución de 2.8 g (11 mmoles) de 2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-isonicotinonitrilo en 10 ml de metanol, 15 ml de acetato de etilo y 5 ml de amoníaco se hidrogenó sobre níquel de Raney con 1 bar hidrógeno, a 30°C durante 4 h. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con 20 ml acetato de etilo tres veces. Después de la evaporación de la fase orgánica, el residuo se purificó con HPLC preparativo en fase inversa para producir después de la evaporación de las fracciones de producto combinadas 1.21 g (42%) del compuesto del título como un sólido amarillo. (m/e): 261.3 (MH^+ ; 100%).

30

Ejemplo 1

1-(2-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il-3-propil-urea

35

Una mezcla de 20.6 mg (0.1 mmoles) de 2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina, 15 mg (0.15 mmoles) de trietilamina y 9.4 mg (0.11 mmoles) de 1-isocianato-propano en 1 ml de diclorometano a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la evaporación el residuo se recolectó en 1 ml metanol/acetonitrilo 1/1 y se sometió a purificación mediante HPLC preparativo en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.05 trietilamina). Las fracciones de producto combinadas se evaporaron hasta sequedad para producir 7.2 mg (25%) del compuesto del título. (m/e): 292.3 (MH^+ ; 100%).

40

De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 derivados de piridina adicionales han sido sintetizados a partir de los intermedios 2, 5, 6 y 8, respectivamente y los reactivos disponibles comercialmente se listan en la tabla 1. Los ejemplos se recopilan en la tabla 1 y comprenden del Ejemplo No. 2 al Ejemplo No. 56.

45

TABLA 1

No	PM	Nombre	Materiales de partida	MH^+ encontrado
2	262.36	N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-ilamina (intermedio	2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio	263.1
3	276.33	N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-ilamina (intermedio	2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio	277.3

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de partida	MH ⁺ encontrado
5	360.48	N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-C-fenil-metan-sulfonamida	2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 2) y cloruro de fenil-metansulfonilo	361.3
10				
15	394.92	C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metansulfon-amida	2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 2) y cloruro de (4-cloro-fenil)-metansulfonilo	395.2
20				
25	364.44	N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-fluoro-bencen-sulfonamida	2-(4-etil-piperazin-1-il)-(intermedio piridin-4-ilamina (intermedio 2) y cloruro de 3-fluoro-bencensulfonilo	365.1
30				
35				
40	380.9	4-cloro-N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencensulfon-amida	2-(4-etil-piperazin-1-il)piridin-4-ilamina (intermedio 2) y cloruro de 4-cloro-bencensulfonilo	381.3
45				
50	397.5	1-[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-(4-fluoro-bencil)-urea	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 1-fluoro-4-isocianato-metil-benceno	398.4
55				

60

65

ES 2 314 744 T3

No	MW	Nombre	Materiales de partida	MH ⁺ encontrado
9	302.42	N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-propion-amida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de propionilo	303.2
10	316.45	N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-butiramida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de butirilo	317.2
11	356.51	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexan-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de ciclohexancarboxílico	357.3
12	380.49	N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-metoxibenzamida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de 3-metoxibenzoilo	381.3

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de partida	MH ⁺ encontrado
5	13434.99	C-(4-cloro-fenil)- N-[2-(4- ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- metansulfonamida	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intemedio 5) y cloruro de (4-cloro-fenil)- metan-sulfonilo	435.4
10				
15	14314.43	[2-(4-ciclopentil- piperazin -1-il)- piridin-4-il]- amida de ácido ciclopropan- carboxílico	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de ciclo- propancarboxilo	315.2
20				
25				
30	15328.46	[2-(4-ciclopentil- piperazin -1-il)- piridin-4-il]- amida de ácido ciclobutan- carboxílico	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de ciclo- butancarboxilo	329.4
35				
40				
45	16342.49	[2-(4-ciclopentil- piperazin -1-il)- piridin-4-il]- amida ácido ciclopentan- carboxílico	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de ciclo- pentancarboxilo	343.3
50				

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
17	344.5	N-[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de 2-etil- butirilo	345.3
18	368.46	N-[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]-2- fluoro-benzamida	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de 2-fluoro- benzoilo	369.2
19	368.46	N-[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]-4- fluoro-benzamida	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de 4-fluoro- benzoilo	369.2
20	380.49	N-[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]-2- metoxi-benzamida	2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de 2-metoxi- benzoilo	381.4

ES 2 314 744 T3

No	MW	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
21	385.9	2-cloro-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-nicotinamida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de 2-cloro-nicotinoilo	386.3
22	364.49	N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-fenil-acetamida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de fenilacetilo	365.4
23	382.48	N-[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de (4-fluoro-fenil)-acetilo	383.4
24	394.52	N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloruro de (3-metoxi-fenil)-acetilo	395.3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
25	346.47	Éster isobutílico de ácido [2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-carbámico	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y cloroformiato de isobutilo	347.2
26	331.46	1-[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-propil-urea	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 1-isocianato-propano	332.3
27	371.53	1-ciclohexil-3-[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin,4-il]-urea	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-4-ilamina (intermedio 5) y 1-isocianato-ciclohexano	372.3
28	330.48	N-[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-butiramida	C-[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamina (intermedio 8) y cloruro de propionilo	331.5

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de	MH ⁺ encontrado
29	370.54	[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilmetil]- amida de ácido ciclohexan- carboxílico	C-[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- metilamina (intermedio 8) y cloruro de ciclohexan-carbonilo	357.4
30	378.52	N-[2-(4- ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilmetil]- 2-fenil-acetamida	C-[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- metilamina (intermedio 8) y cloruro de fenilacetilo	379.3
31	382.48	N-[2-(4- ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilmetil]- 4-fluoro-benzamida	C-[2-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- metilamina (intermedio 8) y cloruro de 4- fluoro-benzoilo	383.3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de	MH ⁺ encontrado
32	455.05	2-(4-cloro-fenil)- N-[2-(4-ciclo- pentil-piperazin-1- il)-piridin-4- ilmetil]-3-metil- butiramida	C- [2-(4-ciclo- pentil-piperazin-1- il)-piridin-4-il]- metilamina (intermedio 8) y cloruro de 2-(4- cloro-fenil)-3-metil- butirilo	455.6
33	345.49	1-[2-(4- ciclo- pentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilmetil]- 3-propil-urea	C-[2-(4-ciclo- pentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- metilamina (intermedio 8) y 1-isocianato- propano	346.3
34	385.56	1-ciclohexil-3-[2- (4-ciclo- pentil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilmetil]- urea	C-[2-(4-ciclo- pentil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- metilamina (intermedio 8) y 1-isocianato- ciclohexano	386.4

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
35	393.53	1-bencil-3- [2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-urea	C- [2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamina (intermedio 8) e isocianatometil-benceno	394.1
36	366.53	[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida ácido propan-1-sulfónico	C-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamina (intermedio 8) y cloruro de propan- 1-sulfonilo	368.1
37	367.52	[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida de ácido dimetilamina-1-sulfónico	C- [2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamina (intermedio 8) y cloruro de dimetilamina-1-sulfonilo	367.3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
38	449.02	C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-metansulfonamida	C-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamina (intermedio 8) y cloruro de (4-cloro-fenil)-metansulfonilo	449
39	400.54	N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-bencensulfonamida	C-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamina (intermedio 8) y cloruro de bencensulfonilo	401.1
40	302.42	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il] - propionamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de propionilo	303.4
41	314.43	[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopropan-carboxílico	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de ciclopropancarbonilo	315.2

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
42	316.45	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-butiramida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de butirilo	317.3
43	318.42	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de metoxi-acetilo	319.3
44	342.49	[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopentan-carboxílico	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de ciclo-pentancarbonilo	343.3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
45	344.5	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-etil-butiramida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 2-etil-butirilo	345.3
46	356.51	[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclohexan-carboxílico	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de ciclohexanarbonilo	357.3
47	368.46	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-fluoro-benzamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 2-fluoro-benzoilo	369.2
48	368.46	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-fluoro-benzamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 3-fluoro-benzoilo	369.2

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
49	368.46	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 4-fluoro-benzoilo	369.2
50	380.49	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-metoxi-benzamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 2-metoxi-benzoilo	381.4
51	380.49	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-metoxi-benzamida	4-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 3-metoxi-benzoilo	381.4
52	380.49	N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 4-metoxi-benzoilo	381.4

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
53	385.9	2-cloro-N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-nicotin-amida	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloruro de 2-cloro-nicotinoilo	386.3
54	348.45	Éster 2-metoxi-etílico de ácido [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-carbámico	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y cloroformiato de 2-metoxietilo	349.4
55	395.51	1-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-(2-metoxi-fenil)-urea	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y 1-isocianato-2-metoxi-benceno	295.33
56	393.53	1-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-(1-fenil-etil)-urea	4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (intermedio 6) y (1-isocianato-etil)-benceno	394.2

ES 2 314 744 T3

Ejemplo 57

3-12-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1,1-dietil-urea

5 Una mezcla de 0.18 g (0.73 mmoles) de 2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina 0.12 g (0.74 mmoles) de cloroformiato de fenilo y 0.11 g (1.4 mmoles) de piridina en 6 ml de diclorometano y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 1.5 h y el intermedio produjeron éster fenílico de ácido [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-carbámico ((m/e): 367.4 (MH⁺; 100%)) se usó sin purificación adicional. Se mezcló 1 ml de la solución con 26.7 mg (0.36 mmoles) de dietilamina y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. Después de la evaporación de todos los materiales volátiles el residuo se recolectó en acetonitrilo/DMF y se sometió a purificación con HPLC preparativa en fase inversa sobre fase inversa eluyendo con un gradiente acetonitrilo/agua/NEt₃ para producir después de la evaporación de las fracciones de producto 10.8 mg (53%) del compuesto del título (m/e): 346.5 (MH; 100%).

15 De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis del Ejemplo 57 (activación con cloroformiato de fenilo) los derivados de piridina adicionales han sido sintetizados a partir de los intermedios 2, 5, 6 y 8 respectivamente y los reactivos disponibles comercialmente se listan en la tabla 2. Los ejemplos se recopilan en la tabla 2 y comprenden del Ejemplo No. 58 al Ejemplo No. 81.

20

TABLA 2

25

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
58	357.5	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido piperidin-1-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y piperidina	358.1
59	359.47	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il) - piridin-4-il]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y morfolina	360.5

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
60	343.47	[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido pirrolidin-1-carboxílico	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y pirrolidina	344.1
61	393.48	[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4,4-difluoropiperidin-1-carboxílico	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 4,4-difluoropiperidina	394.1
62	371.53	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-metilpiperidin-1-carboxílico	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 2-metilpiperidina	372.3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
63	371.53	[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 3-metilpiperidina	372.3
64	371.53	[2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 4-metil-piperidina	372.3
65	385.56	[2-(4-ciclo-pentilpiperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico	2-(4-ciclo-pentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 2,6-dimetil-piperidina	386.3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
66	375.49	[2-(4-ciclo- pencil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- amida de ácido 4-fluoro- piperidin-1- carboxílico	2-(4-ciclopencil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 4- fluoro-piperidina	376.4
67	393.48	[2-(4-ciclo- pencil- piperazin-1-il)- piridin-4-il]- amida de ácido 3,3-difluoro- piperidin-1- carboxílico	2-(4-ciclopencil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 3,3- difluoro-piperidina	394.4
68	425.5	[2-(4-ciclo- pencil- piperazin-1]- il)-piridin-4- il]-amida de ácido 4-tri- fluorometil- piperidina-1- carboxílico	2- (4-ciclopencil- piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 4- trifluorometil- piperidina	426.3

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
69	411.59	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-quinolina-1-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y decahidro-quinolina	412.5
70	411.59	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-isoquinolina-2-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y decahidro-isoquinolina	412.5
71	405.55	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 1,2,3,4-tetrahidro-quinolina	406.4

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
72	405.55	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de Ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	406.4
73	357.5	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-metil-pirrolidina-1-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 2-metil-pirrolidina	358.5
74	411.47	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 2-trifluoro-metilpirrolidina	412.4

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
75	385.56	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 2-isopropil-pirrolidina	386.4
76	391.52	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico de	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 2,3-dihidro-1H-isoindol	392.3
77	391.52	[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico de	2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 5) y 2,3-dihidro-1H-indol	392.2

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 314 744 T3

No	PM	Nombre	Materiales de inicio	MH ⁺ encontrado
78	389.54	3-[2-(4-ciclo- pentil-piperazin- 1-il)-piridin-4- il]-1-isopropil-1- (2-metoxi-etil)- urea	2-(4-ciclo- pentil-piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y isopropil-(2- metoxi-etil)-amina	390.4
79	371.53	[2-(4-ciclo- pentil-piperazin-1-il)- piridin-4-il]- amida de ácido azepan-1- carboxílico	2-(4-ciclo- pentil-piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y azepan	372.3
80	393.53	3-[2-(4-ciclo- pentil-piperazin- 1-il)-piridin-4- il]-1-etil-1- fenil-urea	2-(4-ciclo- pentil-piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y etil-fenil-amina	394.4
81	409.53	3-[2-(4-ciclo- pentil-piperazin- 1-il)-piridin-4- il]-1-(4-metoxi- fenil)-1-metil- urea	2-(4-ciclo- pentil-piperazin-1-il)- piridin-4-ilamina (intermedio 5) y (4-metoxi-fenil)- metil-amina	410.4

55 Intermedio 9

2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina

a) Etapa 1

N-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida

Una mezcla de 4.6 g (27 mmoles) de N-(2-cloropiridin-4-il)acetamida (disponible comercialmente) y 5.2 g (41 mmoles) de 1-(2-propil)-piperazina en 2 ml DMF se calentó a 150°C durante 4 h. La purificación de la mezcla cruda con cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de DCM (1% NEt₃) y metanol produjeron después de la evaporación de las fracciones de producto 3.38 g (47%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM: (m/e): 263.4 (MH⁺).

ES 2 314 744 T3

b) Etapa 2

2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina

5 Una mezcla de 2.1 g (8 mmoles) de N-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-acetamida y 10.5 ml de HCl 4N en 25 ml de dioxano se calentó a 100°C durante 2 h. Después de la evaporación de todos los materiales volátiles el residuo se trató con agua y NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con DCM y se secó para producir 1 g (57%)
10 de los compuestos del título como un sólido blanco. EM: (m/e): 221.3 (MH⁺).

Ejemplo 82

[2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico

15 De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 9) y cloruro de ciclohexancarboxilo (disponible comercialmente). EM: (m/e): 331.1 (MH).

Ejemplo 82

[2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico

25 De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilamina (intermedio 9) y cloruro de 3-metil-ciclohexancarboxilo (disponible comercialmente). EM: (m/e): 345.2 (MH⁺).

Intermedio 10

Clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina

a) Etapa 1

N-(2-cloro-piridin-4-il)-N-metil-acetamida

35 Una mezcla de 10 g (59 mmoles) de N-(2-cloropiridin-4-il)acetamida (disponible comercialmente), 9.8 g (17.6 mmoles) de KOH pulverizado y 4.1 ml (6.4 mmoles) de yoduro de metilo en 60 mL de acetona se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación de todos los materiales volátiles, el residuo se recolectó en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para producir 7.1 g (66%) del compuesto del título como sólido blanquecino. EM: (m/e): 345.2 (MH).

b) Etapa 2

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-N-metil-acetamida

45 Una mezcla de 4 g (22 mmoles) de N-(2-cloro-piridin-4-il)-N-metil-acetamida y 3.5 g (23 mmoles) de 1-(ciclopentil)-piperazina se calentó a 120°C durante 24 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano y acetato de etilo (0.1% NÉt₃) para producir después de la evaporación de las fracciones de producto 3.3 g (50%) del compuesto del título como un aceite pardo claro. EM: (m/e): 303.3 (MH⁺)
50

c) Etapa 3

Clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina

60 Una mezcla de 3.3 g (11 mmoles) de N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-N-metil-acetamida y 12 ml de HCl 4N en 5 ml de agua y 25 ml de dioxano se agitó a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los materiales volátiles el residuo se trituró con una mezcla formada a partir de acetona y dioxano y se secó al vacío para producir 2.3 g (72%) del compuesto del título (intermedio 10) como sólido blanquecino. EM: (m/e): 261.2 (MH⁺).
65

ES 2 314 744 T3

Ejemplo 84

[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclopentancarboxílico

5 De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina; clorhidrato (intermedio 10) y cloruro de cilopentancarbonilo (disponible comercialmente). EM: (m/e): 357.1 (MH⁺).

10 Ejemplo 85

[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico

15 De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina; clorhidrato (intermedio 10) y 3-metil-cloruro de ciclohexanarbonilo (disponible comercialmente). EM: (m/e): 385.2 (MH⁺).

Ejemplo 86

20 *[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclohexancarboxílico*

25 De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 10) y cloruro de ciclohexanarbonilo (disponible comercialmente). EM: (m/e): 371.2 (MH⁺).

Intermedio 11

30 *Clorhidrato de [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina*

a) Etapa 1

35 *N-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-N-metil-acetamida*

Una mezcla de 4 g (22 mmoles) de N-(2-cloro-piridin-4-il)-N-metil-acetamida y 2.8 g (22 mmoles) de 1-(2-propil)-piperazina se calentó a 120°C durante 24 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de vaporización instantánea sobre sílice eluyendo con un gradiente formado a partir de heptano y acetato de etilo (0.1% Net₃) para producir después de la evaporación de las fracciones de producto 2.5 g (41%) del compuesto del título como un aceite café. EM: (m/e): 277.2 (MH⁺).

b) Etapa 2

45 *Clorhidrato de [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina*

Una mezcla de 2.5 g (9 mmoles) de N-[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-N-metil-acetamida y 10 ml de HCl 4N en 5 ml de agua y 25 ml de dioxano se agitó a temperatura ambiente. Después de la evaporación de los materiales volátiles, el residuo se trituró con una mezcla formada a partir de acetona y dioxano y se secó al vacío para producir 1.8 g (76%) del compuesto del título (intermedio 11) como un sólido rojo claro. EM: (m/e): 235.2 (MH⁺).

Ejemplo 87

55 *[2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico*

De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 11) y cloruro de 3-metil-ciclohexanarbonilo (disponible comercialmente). EM: (m/e): 359.2 (MH⁺).

60

Ejemplo 88

[2-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclohexancarboxílico

65 De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato de [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 11) y cloruro de ciclohexanarbonilo (disponible comercialmente). EM: (m/e): 345.1' (MH⁺).

ES 2 314 744 T3

Ejemplo 89

[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido piperidin-1-carboxílico

5 Una mezcla de 20 mg (0.08 mmoles) de clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 10), 46 mg (0.08 mmoles) de difosgeno y 31 mg (0.3 mmoles) de NEt_3 en 1 ml de THF se trató con 43 mg (0.5 mmoles) de piperidina (disponible comercialmente) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la evaporación de todos los materiales volátiles el residuo se recolectó en metanol/DMF y se sometió a purificación mediante HPLC preparativo en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.05% trietilamina). Las fracciones de producto combinadas se evaporaron hasta sequedad para producir 15 mg (52%) del compuesto del título como un sólido blanco. EM(m/e): 372.1 (MH^+ ; 100%).

Ejemplo 90

15

[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido pirrolidin-1-carboxílico

De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis de Ejemplo 89 el compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 10), difosgeno y pirrolidina (disponible comercialmente). EM(m/e): 358.0 (MH^+ ; 100%).

20

Ejemplo 91

25

[2-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico

De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis del Ejemplo 89 el compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 10), difosgeno y 4,4-difluoro-piperidina (disponible comercialmente). EM(m/e): 408.3 (MH^+ ; 100%).

30

Ejemplo 92

35

3-Ciclohexil-1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-metil-urea

De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis del Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 10) y isocianato-ciclohexano (disponible comercialmente). EM: (m/e): 386.4 (MH^+).

40

Ejemplo 93

45

3-Ciclopentil-1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-metil-urea

De acuerdo al procedimiento descrito durante la síntesis del Ejemplo 1 el compuesto del título se sintetizó a partir de clorhidrato de [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amina (intermedio 10) y isocianato-ciclopentano (disponible comercialmente). EM: (m/e): 372.3 (MH^+).

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

ES 2 314 744 T3

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar en una forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de la fórmula (I)	10.0 mg	200.0 mg
Celulosa microcristalina	23.5 mg	43.5 mg
Lactosa hidrática	60.0 mg	70.0 mg
Povidona K30	12.5 mg	15.0 mg
Glicolato de almidón de sodio	12.5 mg	17.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg	4.5 mg
(Peso de núcleo)	120.0 mg	350.0 mg
Recubrimiento de película:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3.5 mg	7.0 mg
Polietilenglicol 6000	0.8 mg	1.6 mg
Talco	1.3 mg	2.6 mg
Óxido de hierro (amarillo)	0.8 mg	1.6 mg
Dióxido de titanio	0.8 mg	1.6 mg

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con la solución de polivinilpirrolidona en agua. El material granulado se mezcla con glicolato de almidón de sodio y estearato de magnesio y se comprime para producir núcleos de 120 ó 350 mg respectivamente. Los núcleos se recubren con una solución/suspensión acuosa del recubrimiento de película mencionada antes.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar en una forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de la fórmula (1)	25.0 mg
Lactosa	150.0 mg
Almidón de maíz	20.0 mg
Talco	5.0 mg

Los componentes se tamizan y se mezclan y se rellenan en cápsulas de tamaño 2.

ES 2 314 744 T3

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

5	Compuesto de la fórmula (I)	3.0 mg
	Gelatina	150.0 mg
10	Fenol	4.7 mg
	Carbonato de sodio	para obtener un pH final de 7
15	Agua para soluciones inyectables	hasta 1.0 ml

20

Ejemplo D

Las cápsulas de gelatina blanda que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar en una forma convencional:

25

Contenido de cápsula

	Compuesto de la fórmula (I)	5.0 mg
30	Cera amarilla	8.0 mg
	Aceite de soja hidrogenado	8.0 mg
	Aceite vegetal parcialmente hidrogenado	34.0 mg
35	Aceite de soja	110.0 mg
	Peso del contenido de la cápsula	165.0 mg

40

Cápsula de gelatina

	Gelatina	75.0 mg
	Glicerol al 85%	32.0 mg
45	Karion 83	8.0 mg
		(materia seca)
	Dióxido de titanio	0.4 mg
50	Óxido de hierro amarillo	1.1 mg

55

El ingrediente activo se disuelve en una fusión caliente de los otros ingredientes y la mezcla se rellena en cápsulas de gelatina blanda de tamaño adecuado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan de acuerdo con procedimientos típicamente usados en la técnica.

60

65

ES 2 314 744 T3

Ejemplo E

Sobres que contienen los siguientes ingredientes se pueden fabricar en una forma convencional:

5	Compuesto de la fórmula (1),	50.0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015.0 mg
10	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
	Carboximetilcelulosa de sodio	14.0 mg
15	Polivinilpirrolidona K 30	10.0 mg
20	Estearato de magnesio	10.0 mg
	Aditivos saborizantes	1.0 mg

25 El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El material granulado se mezcla con estearato de magnesio y aditivos saborizantes y se rellenan en los saquitos.

30

35

40

45

50

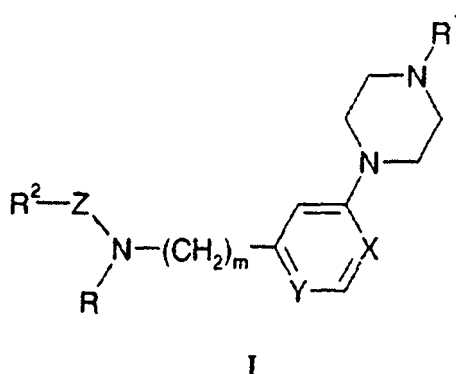
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general:



en donde

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R¹ es alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo de C₃-C₇ y cicloalquilalquilo de C₃-C₇;

X es N y Y es C, o

Y es N y X es C;

m es 0 ó 1;

Z es C(O) o SO₂;

R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alqueno de C₃-C₇, alquino de C₃-C₇, halogenalquilo C₁-C₇, hidroxialquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por fenilo o alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇,

fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇, fenilalquilo C₁-C₇ en donde el anillo fenilo es no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇ y -NR³R⁴, o, en caso que Z sea C(O), R² puede ser también alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alqueno C₃-C₇, alquino C₃-C₇,

alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇,

cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido por fenilo,

cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇,

fenilo no sustituido, o fenilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇, o

fenilalquilo C₁-C₇ en donde fenilo es no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando el anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, oxo, halógeno y halogenalquilo C₁-C₇, o estando condensados con un anillo fenilo o ciclohexilo, estando el anillo fenilo o ciclohexilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno y halogen-alquilo C₁-C₇;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 314 744 T3

2. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en donde R¹ es cicloalquilo de C₃-C₇.

3. Compuestos de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde R¹ es etilo o isopropilo.

5 4. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde m es 0.

5. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde m es 1.

10 6. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R es hidrógeno y R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alqueno de C₃-C₇, alquino de C₃-C₇, halogenalquilo C₁-C₇, hidroxialquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilalquilo C₃-C₇ sustituido por fenilo,

15 cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇,

16 fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogen-alquilo C₁-C₇, fenil-alquilo C₁-C₇ en donde el anillo fenilo es no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogen-alquilo C₁-C₇, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogen-alquilo C₁-C₇ y

20 -NR³R⁴,

o, en caso que Z sea C(O), R² puede ser también alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇.

25 7. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alqueno C₃-C₇, alquino C₃-C₇, halogenalquilo C₁-C₇, hidroxialquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇,

30 cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquilo-alquilo de C₃-C₇ sustituido por fenilo o alquilo C₁-C₇,

31 cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇,

32 fenilalquilo C₁-C₇ en donde el anillo fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇,

35 piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇ y -NR³R⁴, o, en caso que Z sea C(O), R² puede ser también alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇.

40 8. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo de C₃-C₇ y alcoxialquilo inferior.

41 9. Los compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R² es fenilalquilo inferior en donde el fenilo es no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇.

45 10. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R² es -NR³R⁴ y R³ y R⁴ son como se ha definido en la reivindicación 1.

50 11. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 10, en donde R³ y R⁴ son alquilo C₁-C₇.

51 12. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 10, en donde R³ es hidrógeno o alquilo inferior y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alqueno C₃-C₇, alquino C₃-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₇,

55 fenilo no sustituido, o fenilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogen-alquilo C₁-C₇, y

56 fenilalquilo C₁-C₇ en donde fenilo está no sustituido o mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogen-alquilo C₁-C₇.

60 13. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 10, en donde R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando el anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, oxo, halógeno y halogen-alquilo C₁-C₇, o estando condensados con un anillo fenilo o ciclohexilo, estando el anillo fenilo o ciclohexilo 65 y sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇ y halogen-alquilo C₁-C₇.

ES 2 314 744 T3

14. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R² es fenilo no sustituido, o fenilo mono- o disustituido por alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, halógeno o halogenalquilo C₁-C₇.

15. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde Z es SO₂.

16. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X es C(O).

17. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde X es C(O) y R² es -NR³R⁴.

18. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde X es N y Y es C.

19. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde X es C y Y es N.

20. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R es hidrógeno.

21. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde R es metilo.

22. Compuestos de la fórmula I, seleccionados del grupo que consiste en:

1-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-propil-urea,

3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1,1-dietil-urea,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-propionamida,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-butiramida,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-C-fenil-metansulfonamida,

C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metansulfonamida,

N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-fluoro-bencensulfonamida,

4-cloro-N-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-bencensulfonamida,

1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-(4-fluoro-bencil)-urea,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-propionamida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-butiramida,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-metoxi-benzamida,

C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metansulfonamida,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclobutancarboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-etil-butiramida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-fluoro-benzamida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-4-fluoro-benzamida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-metoxi-benzamida,

2-cloro-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-nicotinamida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-fenil-acetamida,

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,

ES 2 314 744 T3

N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida,
Éster isobutílico de ácido [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-carbámico,
5 1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-propil-urea,
1-ciclohexil-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-urea,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido piperidin-1-carboxílico,
10 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido pirrolidin-1-carboxílico,
15 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-metil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico,
20 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro-piperidin-1-carboxílico,
25 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3,3-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-trifluorometil-piperidin-1-carboxílico,
30 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-quinolin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico,
35 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-metil-pirrolidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-trifluorometil-pirrolidin-1-carboxílico,
40 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2-isopropil-pirrolidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico,
45 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,3-dihidro-indol-1-carboxílico,
3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-urea,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida ácido azepan-1-carboxílico,
50 3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-etil-1-fenil-urea,
3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea,
55 N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-butiramida,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-2-fenil-acetamida,
60 N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-4-fluoro-benzamida,
2-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-3-metil-butiramida,
1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-3-propil-urea,
65 1-ciclohexil-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-urea,
1-bencilo-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-urea,

ES 2 314 744 T3

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida de ácido propan-1-sulfónico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-amida de ácido dimetilamin-1-sulfónico,
5 C-(4-cloro-fenil)-N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-metansulfonamida,
N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-ilmetil]-bencensulfonamida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-propionamida,
10 [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopropancarboxílico,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-butiramida,
15 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-metoxi-acetamida,
[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-etil-butiramida,
20 [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-fluoro-benzamida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-fluoro-benzamida,
25 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-4-fluoro-benzamida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-2-metoxi-benzamida,
30 N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-metoxi-benzamida,
N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-4-metoxi-benzamida,
2-cloro-N-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-nicotinamida,
35 Éster 2-metoxi-etílico de ácido[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-carbámico,
1-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-(2-metoxi-fenil)-urea,
40 1-[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-3-(1-fenil-etil)-urea,
[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,
45 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclopentancarboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
50 [2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,
[2-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido ciclohexancarboxílico,
55 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamida de ácido piperidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metilamida de ácido pirrolidin-1-carboxílico,
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,
60 3-ciclohexil-1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-metil-urea,
3-ciclopentil-1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-1-metil-urea,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65

ES 2 314 744 T3

23. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en:

1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-(4-fluoro-bencil)-urea,

5 N-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-butiramida,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,

10 1-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-3-propil-urea,

1-ciclohexil-3-[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-urea,

15 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido piperidin-1-carboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 3-metil-piperidin-1-carboxílico,

20 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico,

25 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido 4-fluoro-piperidin-1-carboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-quinolin-1-carboxílico,

[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido octahidro-isoquinolin-2-carboxílico,

30 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-amida de ácido azepan-1-carboxílico,

[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,

35 [4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclopentancarboxílico,

[4-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-2-il]-amida de ácido ciclohexancarboxílico,

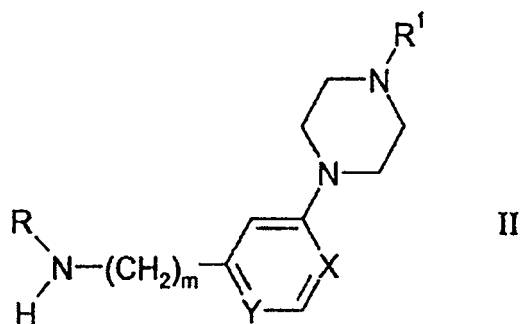
[2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 3-metil-ciclohexancarboxílico,

40 [2-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-4-il]-metil-amida de ácido 4,4-difluoro-piperidin-1-carboxílico,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 24. Un procedimiento para la fabricación de los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende:

50 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



en donde X, Y, R, R¹ y m son como se definieron en la reivindicación 1,

ES 2 314 744 T3

con un cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo de la fórmula III

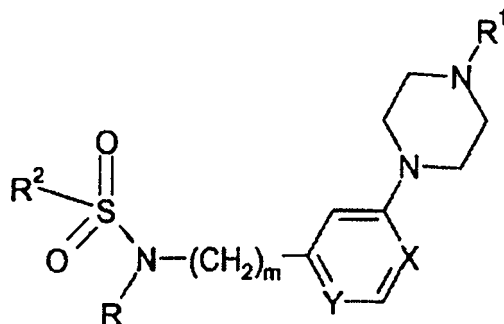


III

5 en donde R^2 es como se definió anteriormente,

para obtener un compuesto de la fórmula I-A

10



I-A

15

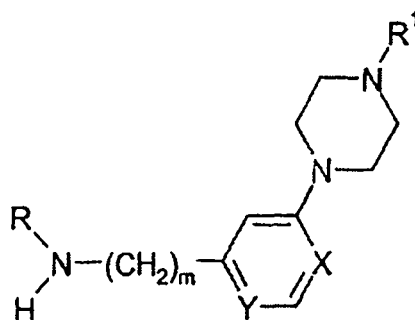
20

en donde X, Y, R, R^1 , R^2 y m son como se definieron en la reivindicación 1, o

25

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

30



II

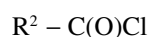
35

40

en donde X, Y, R, R^1 y, m son como se definieron en la reivindicación 1,

con un cloruro de la fórmula IV

45



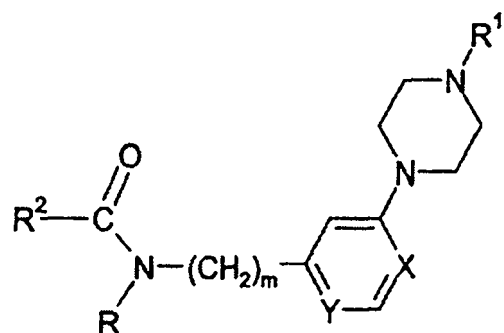
IV

en donde R^2 es como se definió en la reivindicación 1,

50

para obtener un compuesto de la fórmula I-B

55



I-B

60

65

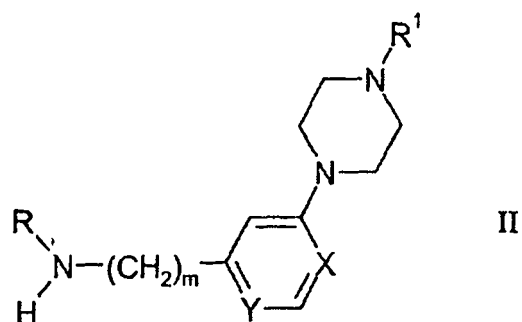
en donde X, Y, R, R^1 , R^2 y m son como se definieron en la reivindicación 1, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

5

10

15



20

en donde X, Y, R, R¹ y m son como se definieron en la reivindicación 1,
con un isocianato de la fórmula V



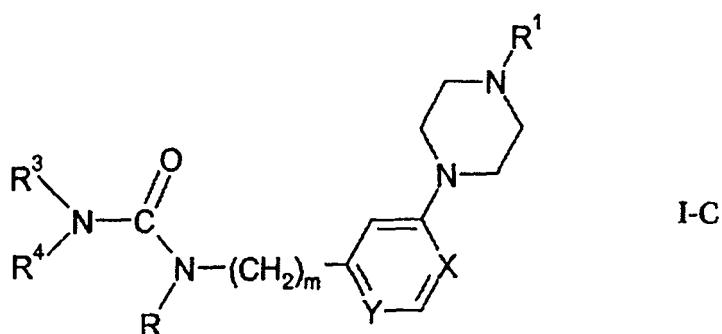
25

en donde R⁴ es como se definió en la reivindicación 1,
para obtener un compuesto de la fórmula I-C

30

35

40



45

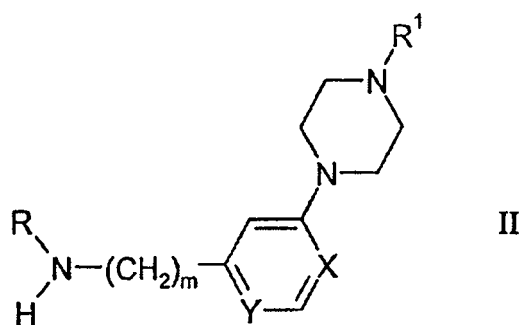
en donde R³ es hidrógeno y X, Y, R, R¹, R⁴ y m son como se definieron en la reivindicación 1, o

d) activar un compuesto de la fórmula II

50

55

60

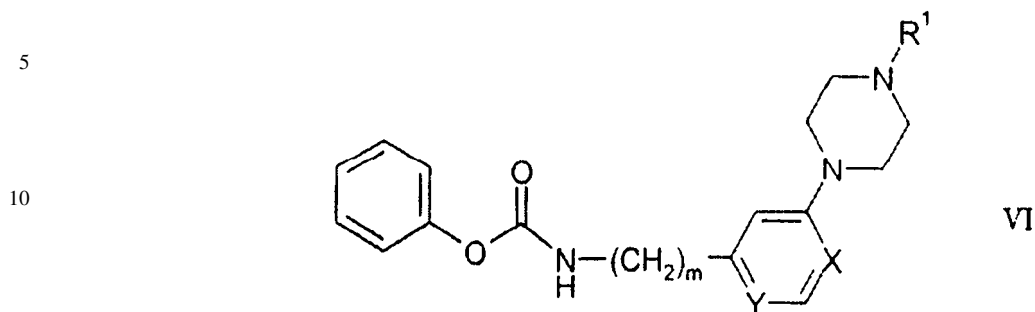


65

en donde X, Y, R, R¹ y m son como se definieron en la reivindicación 1,

ES 2 314 744 T3

con cloroformiato de fenilo para obtener un carbamato de fenilo de la fórmula

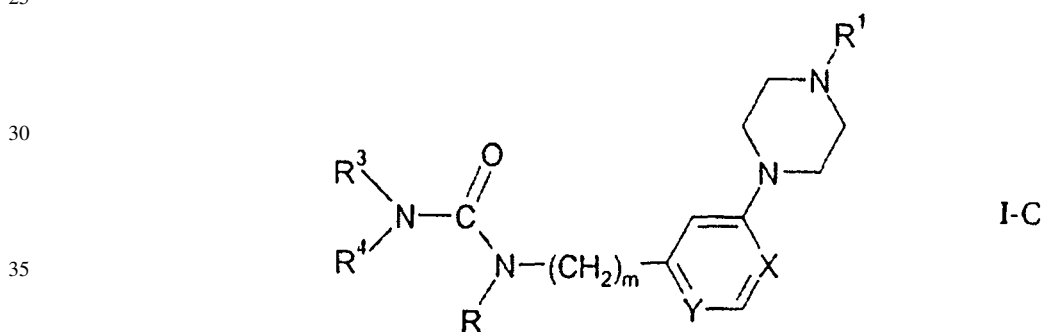


el cual se hace reaccionar con una amina de la fórmula



en donde R³ y R⁴ son como se definieron en la reivindicación 1,

para obtener un compuesto de la fórmula I-C



40 en donde X, Y, R, R', R³, R⁴ y m son como se definieron en la reivindicación 1,

y si se desea, convertir el compuesto de la fórmula I-A, I-B o I-C en una sal farmacéuticamente aceptable.

45 25. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

26. Composiciones farmacéuticas de conformidad con la reivindicación 25 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

50 27. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, **caracterizados** porque se usan como sustancias terapéuticamente activas.

55 28. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

29. El uso de los compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de receptores H3.

60 30. El uso de conformidad con la reivindicación 29 para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

65