



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 323 519**

⑯ Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **06792744 .2**

⑯ Fecha de presentación : **09.08.2006**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1945635**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **23.07.2008**

⑯ Título: **Derivados de tiazolil piperidina útiles como moduladores del receptor H3.**

⑯ Prioridad: **18.08.2005 EP 05107586**

⑯ Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

⑯ Fecha de publicación de la mención BOP: **17.07.2009**

⑯ Inventor/es: **Nettekoven, Matthias Heinrich y**
Roche, Olivier

⑯ Fecha de la publicación del folleto de la patente: **17.07.2009**

⑯ Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 323 519 T3

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

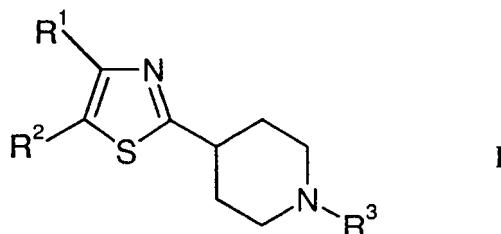
DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazolil piperidina útiles como moduladores del receptor H3.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de tiazol-2-il-piperidina, su fabricación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como medicamentos.

Los compuestos activos de la presente invención son útiles en el tratamiento de obesidad y otros trastornos.

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



25 en donde

R¹ se selecciona del grupo que constituido por fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, tetrahidronaftalenilo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, benzo[1,3]dioxolilo, benzo [1,4]dioxepinilo, cicloalquilo, piridilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, pirazinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, tienilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈ y

40 R² es hidrógeno o alquilo alquilo C₁-C₈,

R³ es alquilo de C₃-C₈ o cicloalquilo;

45 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula I son antagonistas y/o agonistas inversos en el receptor de histamina 3 (receptor H3).

La WO 22005/003128 describe derivados de tiazolilpiperidina para el tratamiento de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y dislipidemia.

50 Kuroyan R.A. *et al.* (Synthesis of thiazoles of the piperidine series, Database CA (Online), Chemical Abstract Service, Columbus, Ohio, U.S.; retrieved from STN Database Accession No. 1984:68213) describe compuestos de tiazol-2-il-piperidina fenil sustituida con propiedades analgésicas y antibacterianas.

55 La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que se distribuyen ampliamente a lo largo del cuerpo, por ejemplo, el tracto gastro-intestinal (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 como la secreción del ácido gástrico, la motilidad intestinal (Leurs y otros., *Br J. Pharmacol.* 1991, 102, pp 179-185), las respuestas vasomotoras, las respuestas inflamatorias del intestino y las reacciones alérgicas (Raithel y otros., *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos, la histamina se sintetiza en cuerpos celulares histaminérgicos que se encuentran centralmente en el n úcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. A partir de esto, los cuerpos celulares histaminérgicos se proyectan a varias regiones del cerebro (Panula y otros., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 2572-2576; Inagaki y otros., *J. Comp. Neurol.* 1988, 273, 283 - 300).

65 De acuerdo con el conocimiento actual, la histamina media todas sus acciones tanto en el SNC como en la periferia a través de cuatro receptores de histamina diferentes, los receptores H1, H2, H3 y H4 de histamina.

- Los receptores H3 predominantemente se localizan en el sistema nervioso central (SNC). Como un auto-receptor los receptores H3 constitutivamente inhiben la síntesis y la secreción de histamina de las neuronas histaminérgicas (Arrang y otros., *Nature* 1983, 302, 832-837; Arrang y otros., *Neuroscience* 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, los receptores H3 también modulan la liberación de otros neurotransmisores tales como acetilcolina, dopamina, serotonina y norepinefrina entre otros tanto en el sistema nervioso central como en los órganos periféricos, tales como pulmones, sistema cardiovascular y tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, *Br. J. Pharmacol.* 1982, 107, 919-923; Blandina y otros., en *The Histamine H3 Receptor* (Leurs RL y Timmermann H eds., 1998, pp. 27-40, Elsevier, Amsterdam, Holanda). Los receptores H3 son constitutivamente activos, significando que aún sin la histamina exógena, el receptor está tópicamente activado. En el caso de un receptor inhibidor tal como el receptor H3, esta actividad inherente causa la inhibición tónica de la liberación del neurotransmisor. Por consiguiente, puede ser importante que un antagonista H3R también pueda tener una actividad agonista inversa tanto para bloquear los efectos de histamina exógenos como para el cambiar el receptor a partir de su forma activa constitutivamente (inhibidora) a un estado neutral.
- La amplia distribución de los receptores H3 en el SNC de mamíferos indica el papel fisiológico de este receptor. Por consiguiente, ha sido propuesto el potencial terapéutico como un objetivo de desarrollar un nuevo fármaco en varias indicaciones.
- La administración de los ligandos H3R como antagonistas, agonistas inversos, agonistas o agonistas parciales, puede influenciar los niveles de histamina o la secreción de los neurotransmisores en el cerebro y la periferia, y de esta forma, puede ser útil en el tratamiento de varios trastornos. Dichos trastornos incluyen obesidad (Masaki y otros; *Endocrinol.* 2003, 144, 2741 - 2748; Hancock y otros., *European J. of Pharmacol.* 2004, 487, 183-197), trastornos cardiovasculares tales como infarto al miocardio agudo, demencia y trastornos cognitivos tales como el trastorno de la hiperactividad de déficit de la atención (ADHD), y la enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos tales como esquizofrenia, depresión, epilepsia, enfermedad de Parkinson, y ataques o convulsiones, trastornos del sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular tales como Morbos Meniere, abuso de fármacos y quinetosis (Timmermann, *J. Med. Chem.* 1990, 33, 4-11).
- Por consiguiente es un objeto de la presente invención proporcionar antagonistas del receptor H3 de acción directa, selectivos, respectivamente agonistas inversos. Dichos antagonistas/agonistas inversos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, particularmente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se asocian con la modulación de los receptores H3.
- En la presente descripción el término “alquilo”, solo en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o de cadena recta de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono.
- El término “alquilo inferior” o “alquilo de C₁-C₈”, solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono y particularmente preferido un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de los grupos alquilo de C₁-C₈ de cadena recta o ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilos isoméricos, hexilos isoméricos, heptilos isoméricos y octilos isoméricos, preferiblemente metilo y etilo y más preferido metilo.
- El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo de C₃₋₇” denota un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o cicloheptilo. Especialmente preferido es el ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo con el ciclopentilo siendo particularmente preferido.
- 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 dado. Los ejemplos de los grupos alcoxi inferior son por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y ter-butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi y el más preferido es metoxi.
- El término “alquilsulfonilo” o “alquilsulfanilo inferior” se refiere al grupo R'-S(O)₂-, en donde R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado previamente. Los ejemplos de los grupos alquilsulfonilo son por ejemplo, metilsulfonilo o etilsulfonilo.
- El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo. Con el flúor, cloro y bromo siendo preferidos.
- El término “halogenoalquilo inferior” o “halógeno-alquilo de C₁₋₈” se refiere a los grupos alquilo inferior como se definieron anteriormente en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente flúoro o cloro, más preferiblemente flúoro. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos están trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo. Siendo el trifluorometilo especialmente preferido.
- El término “halogenoalcoxi inferior” o “halógeno-alcoxi de C₁₋₈” se refiere a grupos alcoxi inferior como se definieron anteriormente en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior está reemplazado por un átomo de halógeno, preferiblemente flúoro o cloro, más preferiblemente flúoro. Entre los grupos

alquilo inferior halogenados preferidos están en trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, y cloro-metoxi, siendo el trifluorometoxi especialmente preferido.

5 El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxi-alquilo de C₁₋₈” se refiere a los grupos alquilo inferior como se definieron anteriormente en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior son hidroximetilo o hidroxietilo.

10 El término “dialquilamino” se refiere al grupo -NR'R'', en donde R' y R'' son alquilo inferior y el término “alquilo inferior” tiene el significado dado anteriormente. Un grupo dialquilamino preferido es dimetilamino.

15 El término “anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente conteniendo un heteroátomo adicional seleccionado de hidrógeno, oxígeno o azufre” se refiere a un anillo N-heterocíclico saturado, el cual puede opcionalmente contener un nitrógeno adicional, átomo de oxígeno o azufre, tal como azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazo-lidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, o azepanilo. Un “anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 4, 5, 6 ó 7 miembros” significa un anillo heterocíclico como se definió anteriormente que contiene un enlace doble, por ejemplo 2,5-dihidropirrolilo o 3,6-dihidro-2H-piridinilo. El anillo heterocíclico puede estar sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno, halogenoalquilo, hidroxi, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, fenilo, bencilo, piridilo, dialquilamino, carbamoilo, alquilsulfonilo inferior, y halógeno alquilcarbonilamino inferior. El anillo heterocíclico también puede estar condensado con el anillo fenilo, tal como el anillo fenilo estando sin sustituir o sustituido por uno, dos, o tres grupos independientemente seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior y halógeno. Un ejemplo para dicho anillo heterocíclico condensado es 3,4-dihidro-1H-isoquinolina.

20 25 El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica en las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son biológicamente o por el contrario indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente 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-toluenulfónico, ácido salicílico, n-acetilcisteína y similares. Además estas sales se pueden preparar de la 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, 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, 30 35 aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de existencia natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de ión básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina y similares. El compuesto de la fórmula I también puede estar presente en la forma de zwiteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de la fórmula I son las sales de clorhidrato. Los compuestos de la fórmula I también se pueden solvatar, 40 45 por ejemplo hidratar. La solvatación se puede efectuar en el curso del procedimiento de fabricación o puede tomar lugar, por ejemplo, como una consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhídrido de la fórmula I (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye solvatos fisiológicamente aceptables.

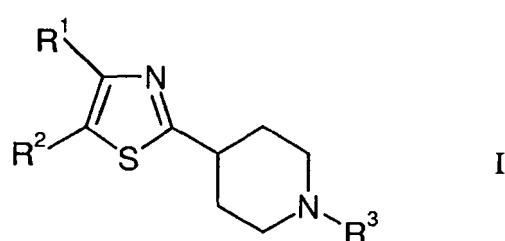
50 55 “Isómeros” son compuestos que tienen una fórmula molecular idéntica pero difieren en la naturaleza o la secuencia de enlace a sus átomos con la configuración de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la configuración de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes de espejo entre sí se denominan “diaestereoisómeros”, y los estereoisómeros que son imágenes de espejo no sobrepuertas se denominan “enantiómeros” o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”.

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

55

60

65



en donde

- 5 R¹ se selecciona del grupo que constituido por fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, tetrahidronaftalenilo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, benzo[1,3]dioxolilo, benzo [1,4]dioxepinilo, cicloalquilo, piridilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, pirazinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, tienilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈ y
- 10
- 15 R² es hidrógeno o alquilo alquilo C₁-C₈,
- 20 R³ es alquilo de C₃-C₈ o cicloalquilo;
- 25 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde

- 25 R¹ se selecciona del grupo que constituido por fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, tetrahidronaftalenilo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, benzo[1,3]dioxolilo, benzo [1,4]dioxepinilo, cicloalquilo,
- 30
- 35 piridilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈,
- 40 tienilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈, y
- 45 Los compuestos preferidos de la fórmula I del presente invento son compuestos en donde R¹ se selecciona del grupo que constituido por fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈.
- 50 Los más preferidos son los compuestos de la fórmula I, en donde R¹ es fenilo sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈.
- 55 Además se prefieren los compuestos adicionales de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, en donde R² es hidrógeno.
- 60 También, son preferidos los compuestos de la fórmula, en donde R² es alquilo inferior, con aquellos compuestos en donde R² es metilo siendo especialmente preferido.
- 65 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en donde R3 es alquilo de de C₃-C₈.
- Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I en donde R3 es isopropilo o isobutilo.
- También son preferidos los compuestos de la fórmula I, en donde R³ cicloalquilo, con aquellos compuestos, en donde R3 es ciclopentilo siendo especialmente preferido.

ES 2 323 519 T3

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

- 1-isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
5 1-ciclopentil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
10 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
15 4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-1-isobutil-piperidina,
4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina,
20 1-isobutil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
25 1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina
4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
30 1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isobutil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
35 1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
2-[2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina,
2-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina,
40 1-isobutil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
45 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,
4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
50 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
55 4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
60 1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina,
65 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

ES 2 323 519 T3

4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b] [1,4] dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
5 3-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
10 1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
15 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-isopropil-piperidina,
20 4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
1-isopropil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,
1-isopropil-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina,
25 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
30 1-ciclopentil-4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
35 1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
3-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
40 1-ciclopentil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
45 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina,
4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,
4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piridina,
50 1-ciclopentil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
55 1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
60

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

1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
65 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 5 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,
 10 1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
 15 4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
 20 1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,
 1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 25 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 individualmente constituyen las modalidades preferidas de la presente invención.

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

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

Un aspecto adicional de la presente invención es el procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II

40



50

en donde R¹ y R² son como se definieron aquí anteriormente, preferiblemente su sal de bromhidrato con un aldehído o cetona de la fórmula III

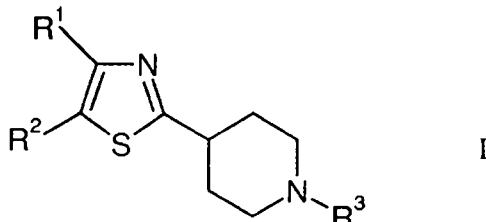


III

55

en donde R' es alquilo de C₁-C₇, y R'' es alquilo de C₁-C₆ o hidrógeno o en donde R' y R'' forman junto con el átomo C al que están unidos un anillo cicloalquilo, para obtener un compuesto de la fórmula I

60



ES 2 323 519 T3

en donde R¹, R² y R³ son como se definieron aquí anteriormente, y si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 Los compuestos intermedios preferidos de la fórmula II son los siguientes:
- 10 bromhidrato de 4-(feniltiazol-2-il)-piperidina,
- 15 bromhidrato de 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-piperidina,
- 20 bromhidrato de 4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 25 bromhidrato de 2-metil-3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-pirazina,
- bromhidrato de 4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 30 bromhidrato de 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
- 35 bromhidrato de 4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzo-nitrilo,
- bromhidrato de 4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 40 bromhidrato de 4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina,
- 45 bromhidrato de 4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 50 bromhidrato de 3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzo-nitrilo,
- 4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- 55 bromhidrato de 4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
- bromhidrato de 4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina,
- 60 bromhidrato de 4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina,
- dibromhidrato de 4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-piridina,
- bromhidrato de 4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,
- 65 bromhidrato de 4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina,
- bromhidrato de 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

bromhidrato de 4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina, y
bromhidrato de 4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina

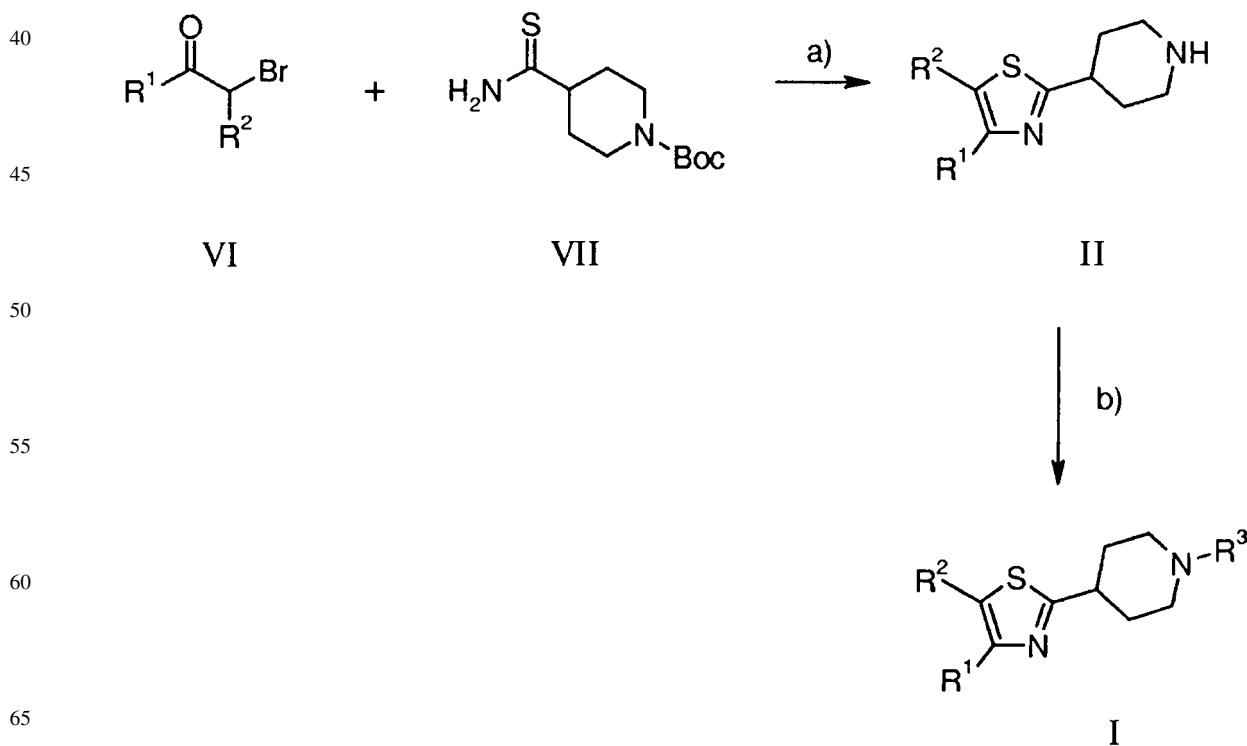
5 Con mayor detalle los compuestos de la fórmula I se pueden fabricar a través de los métodos dados a continuación, por medio de métodos dados en los ejemplos o a través de métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de la reacción individual son conocidas por un experto en la técnica. Los materiales de partida están ya sea comercialmente disponibles o se pueden preparar por medio de métodos análogos a los métodos dados a continuación, por medio de métodos descritos en referencia citadas en el texto o en los ejemplos, o por medio de métodos conocidos en la técnica.
10

15 La preparación de los compuestos de la fórmula I de la presente invención puede llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de la invención se muestra en el siguiente esquema de reacción. La experiencia requerida para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes es conocida por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente a menos que se indique lo contrario.

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

20 a) se puede convertir el éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico VII (el cual está comercialmente disponible, CAS Registro No. 214834-18-1) en tiazoles II a través de varios procedimientos descritos en la técnica. Sin embargo, se encuentra conveniente hacer reaccionar el VII con α -bromocetonas (las cuales están comercialmente disponibles, descritas previamente en la literatura o sintéticamente fácilmente accesibles a través de varias rutas descritas en la literatura) en la presencia o ausencia de un solvente y en la presencia o ausencia de una base. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del solvente a utilizarse, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en algún grado. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen: etanol, metanol, dioxano, dimetilformamida y similares. No existe una restricción particular sobre la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base comúnmente utilizada en este tipo de reacción puede igualmente utilizarse aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tomar lugar sobre un amplio rango de temperaturas, y la temperatura de reacción precisa no es crítica para la invención. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción con un calentamiento de temperatura ambiente a reflujo. El tiempo requerido para la reacción también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente en la temperatura de reacción en la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0.5 h a varios días sería usualmente suficiente para producir los derivados II de tiazol o la sales respectivas de las mismas.

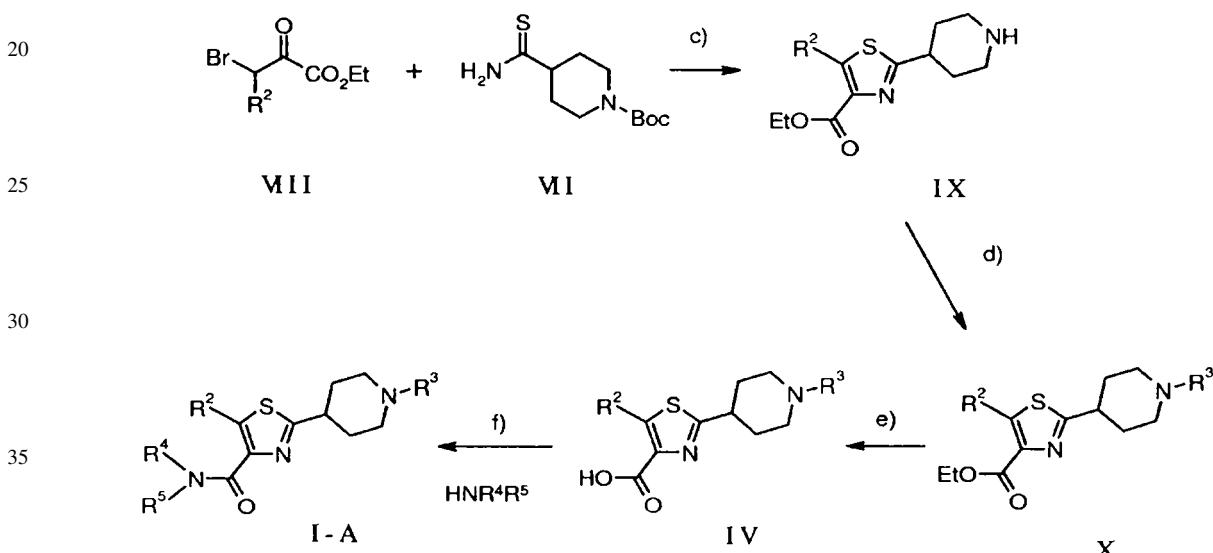
Esquema de Reacción I



- b) La alquilación de los derivados de piperidina II se puede llevar a cabo a través de varios métodos que son conocidos para los expertos en la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan dichas reacciones ver por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2a. Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Para los ejemplos de reducción de la aminación 5 reductiva tales como el complejo py-BH3, NaBH(OAc)3, NaCNBH3 se pueden utilizar bajo condiciones ácidas (por ejemplo aditivo de ácido acético, Ti(iPrO)4, ZnCl2) o condiciones básicas (no aditivas) en un solvente tal como diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), tetrahidrofurano (THF), etanol o mezclas de los mismos a temperatura ambiente o elevada. Se encuentra conveniente reaccionar los derivados de piperidina II con una cantidad en exceso del 10 aldehído o cetona apropiada (comercialmente disponible) en la presencia de una cantidad en exceso de NaBH(OAc) 3 bajo condiciones ácidas (ácido acético) en los casos en donde se hicieron reaccionar las piperidinas II con cetonas la temperatura de reacción se cambió de temperatura ambiente (utilizada en los casos en donde las piperidinas II se hicieron reaccionar con aldehído) a 40°C.

15 Los compuestos de la fórmula I, en donde R1 es -CO-NR4R5, se prepararon a partir de bromopiruvatos de etilo (VIII) siguiendo el método descrito en el esquema de reacción 2.

Esquema de Reacción 2



40 c) Se puede hacer reaccionar el Ester ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico VII (comercialmente disponible) con bromopiruvato de etilo VIII para obtener los derivados de tiazol IX. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del solvente a ser utilizado, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos a algún grado. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen: etano, metanol, dioxano y similares. La reacción puede tomar lugar sobre un amplio rango de 45 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.

50 d) La aminación reductiva de la piperidina se puede llevar a cabo como se describe en el paso b) anterior. Se encuentra conveniente reaccionar las piperidinas IX con una cantidad en exceso de un aldehído o cetona apropiados (comercialmente disponible) en la presencia de una cantidad en exceso de NaBH(OAc)3 bajo condiciones ácidas (ácido acético). En los casos en donde se hace reaccionar piperidina IX con cetonas, la temperatura de reacción se cambió de temperatura ambiente (utilizada en los casos en donde las piperidinas II se hicieron reaccionar con 55 aldehídos) a 40°C.

55 e) Los ésteres de la fórmula X puede experimentar reacciones consecutivas de tipo separación de la porción de éster de X bajo varias condiciones de reacción con el fin de acceder los derivados de ácido IV. Sin embargo, se encuentra conveniente reaccionar ésteres X bajo condiciones ácidas en la presencia o ausencia de un solvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza de los ácidos a ser utilizados, siempre que éstos no afecten la reacción deseada. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen ácido acético, HCl y similares. No existe una restricción particular sobre 60 la naturaleza del solvente a ser utilizado, siempre que este no tenga un efecto adverso sobre la reacción de los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en algún grado. Los ejemplos de solventes o mezclas adecuadas de los mismos incluyen: agua, THF, dioxano y similares. La reacción puede tomar lugar sobre un amplio rango de temperaturas, y la temperatura 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 65 también puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, notablemente la temperatura de reacción de la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0.5 h o varios días será usualmente suficiente para producir los derivados de ácido IV.

f) El acoplamiento de ácidos carboxílicos con aminas se describe ampliamente en la literatura y los procedimientos son conocidos por los expertos en la técnica (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan dichas razones ver por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2a. Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Los ácidos carboxílicos IV pueden convenientemente transformarse en la amida respectiva a través del acoplamiento con una amina HNR4R5 (V, ya sea comercialmente disponible o accesible a través de métodos descritos en las referencias o a través de métodos conocidos en la técnica; según sea apropiado) empleando el uso de los reactivos de acoplamiento. Por ejemplo, los agentes de acoplamiento de tipo N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-dicitclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropenil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)mutilen]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridinio-3-óxido (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HBOT), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y similares pueden igualmente utilizarse bien para afectar dicha transformación. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente de tipo dimetilformamida (DMF) y en la presencia de una base. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del solvente a ser utilizado, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, por lo menos en algún grado. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF, y similares. No existe una restricción particular sobre la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base comúnmente utilizada en este tipo de reacción puede igualmente utilizarse aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tomar lugar sobre un amplio rango 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, notablemente la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, un periodo de 0.5 h a varios días será usualmente suficiente para producir los derivados de amida 1-A.

Como se describió anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención se pueden utilizar como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3.

En este contexto, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3” significa enfermedades que se pueden tratar y/o prevenir a través de la modulación de los receptores H3. Los ejemplos de dichas enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), trastornos neurológicos incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, daño cognitivo medio, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, ictus, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, quinetosis, y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

En un aspecto preferible, la expresión “enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3” se refiere a obesidad, síndrome metabólico (síndrome X) y otros trastornos alimenticios, con la obesidad siendo especialmente preferida.

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

Además, la invención se refiere a compuestos como se definió anteriormente para uso como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o prevención de obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), trastornos neurológicos incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, daño cognitivo medio, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, ictus, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, quinetosis, y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Estas enfermedades están asociadas con la modulación de los receptores H3.

La invención describe un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I a un ser humano o animal. El invento describe además un método para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

La invención además se refiere al uso de compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente para el tratamiento y/o prevención de obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), trastornos neurológicos incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, daño cognitivo medio, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, ictus, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, quinetosis, y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Estas enfermedades están asociadas con la modulación de los receptores H3.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), trastornos neurológicos incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, daño cognitivo medio, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, ictus, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, quinetosis, y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Estas enfermedades están asociadas con la modulación de los receptores H3. Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula I como se definió anteriormente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que recibe también tratamiento con un inhibidor de lipasa y particularmente, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.

La presente invención describe un método para el tratamiento o prevención de obesidad y trastornos relacionados con obesidad que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de obesidad o trastornos alimenticios de tal forma que juntos den un alivio efectivo.

Otros fármacos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes anorexígenos, inhibidores de lipasa, inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (SSRI) y agentes que estimulan el metabolismo de la grasa corporal. Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriores pueden abarcar administración separada, secuencial o simultánea.

El término “inhibidor de lipasa” se refiere a los compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo, lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo orlistat y lipstatina como se describe en la patente de E. U. A. No. 4,598,089 son inhibidores de lipasa potente. La lipstatina es un producto natural de origen microbiano, y orlistat es el resultado de una hidrogenación de lipstatina. Otros inhibidores de lipasa incluyen una clase de compuesto comúnmente referido como pancilcinas. Las pancilcinas son análogos de orlistat (Mutoh y otros, 1994). El término “inhibidores de lipasa” se refiere también a inhibidores de lipasa enlazados a un polímero por ejemplo descritos en la solicitud de patente internacional WO 99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros se caracterizan en que han sido sustituidos con uno o más grupos que inhiben lipasa. El término “inhibidor de lipasa” también comprende sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de lipasa” preferiblemente se refiere a tetrahidrolipstatina. La administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de tetrahidrolipstatina es especialmente preferida.

La tetrahidrolipstatina (orlistat) es un compuesto conocido útil para el control o prevención de la obesidad y la hiperlipidemia. Ver, la patente de E. U. A. No. 4,598,089, presentada el 10. de julio de 1986, que también describe procedimientos para fabricar orlistat y la patente de E. U. A. No. 6,004,996, que describe composiciones farmacéuticas apropiadas. Las composiciones farmacéuticas adecuadas adicionales se describen por ejemplo en las solicitudes de patente internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. Los procedimientos adicionales para la preparación de orlistat se describen en las publicaciones de Solicitudes de Patente Europea Nos. 0 185 359, 0 189 577, 0 443 449, y 0 524 495.

Los agentes anorexígenos adecuados para uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a APD356, aminorex, anfecloral, anfetamina, axocina, benzefetamina, bupropion, clorofentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, CYT009-GhrQb, dextfenfluramina, dextroamfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etylamilfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfetamina, metanfetamina, metreleptina, norpseudoefedrina, pentorex, fendifmetrazina, fenmetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extracto de planta esteroide (por ejemplo, P57) y TM30338 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes anorexígenos más preferibles son sibutramina, rimonabant y fentermina.

Los inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos adecuados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agentes adecuados que estimulan el metabolismo de la grasa corporal incluyen, pero no se limitan a, agonistas de la hormona del crecimiento (por ejemplo, AOD-9604).

El uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un compuesto seleccionado del grupo que consiste de inhibidor de lipasa, agente anoréxico, un inhibidor de reabsorción de serotonina selectivo, y un agente que estimula el metabolismo de la grasa corporal, también es un objeto de la presente invención.

El uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa, preferiblemente con tetrahidrolipstatina, también es un objeto de la presente invención.

5 La invención describe un método para el tratamiento o prevención de diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) en un ser humano que comprende la administración de la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente, en donde el inhibidor de lipasa es tetrahidrolipstatina. También el
10 objeto de la invención es el método como se describió anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y un inhibidor de lipasa, particularmente tetrahidrolipstatina.

La patente describe también un método para el tratamiento o prevención de diabetes de tipo II (diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM) en un ser humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.
15

El término “agente anti-diabético” se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste de 1) agonistas PPAR γ tales como pioglitazona (actos) o rosiglitazona (avandia), y similares; 2) biguanidas tales como metformina (glucofago), y similares; 3) sulfonilureas tales como glibenclamida, glimepirida (amaril), glipicida (glucotrol), gliburida (DiaBeta), y similares; 4) no sulfonilureas tales como nateglimida (starlix), repaglimida (prandina), y similares; 20 5) agonistas PPAR α/γ tales como GW-2332, y similares; 6) inhibidores DPP-IV tales como LAF-237 (vildagliptina), MK-0431, BMS-477118 (saxagliptina) o GSK23A y similares; 7) activadores de glucosinasa tales como los compuestos descritos en por ejemplo WO 00/58293 A1, y similares; 8) inhibidores de α -glucosidasa tales como acarbosa (precosa) omiglitol (gliset), y similares.
25

También, es un objeto de la presente invención el método como se describió anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.

30 El uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de diabetes de tipo II en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un agente anti-diabético es también un objeto de la presente invención.

35 Es un objeto preferido adicional proporcionar un método para el tratamiento o prevención de dislipidemias en un ser humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.

40 El término “agente reductor de lípidos” se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste de 1) se-45 cuestantes de ácido biliar tales como colestiramina (muestran), colestipol (colestid), y similares; 2) inhibidores de reductasa HMG-CoA tales como atorvastatina (lipidor), cerivastatina (baicol), fluvastatina (lescol), pravastatina (pravacol), simvastatina (zocor) y similares; 3) inhibidores de absorción de colesterol tales como ezetimibe, y similares; 4) inhibidores CETP tales como torcetrapib, JTT705, y similares; 5) agonistas PPAR α tales como beclofibrato, gemfibrozil (lopid), fenofibrato (lipidil), bezafibrato (bezalip), y similares; 6) inhibidores de la síntesis de lipoproteína tales 45 como niacina, y similares; y 7) agonistas del receptor de niacina tal como ácido nicotínico, y similares.

También, es un objeto de la invención el método como se describió anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.
50

El uso de un compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de dislipidemias en un paciente que también está recibiendo el tratamiento con un agente reductor de lípidos, también es un objeto de la presente invención.

55 Es un objeto preferido adicional proporcionar un método para el tratamiento o prevención de hipertensión en un ser humano que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

60 El término “agente anti-hipertensivo” o “agente reductor de la presión sanguínea” se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste de 1) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) incluyendo benazepril (lotensina), captopril (capotena), enalapril (vasotec), fosniopril (monopril), lisinopril (prinivil, zestril), moexipril (univasc), perindopril (coversum), quinapril (accupril), ramipril (altace), trandolapril (mavik), y similares; 2) antagonistas 65 del receptor de angiotensina II incluyendo candesartan (atacand), eprosartan (teveten), irbesartan (avapro), losartan (cozaar), telmisartan (micadisc), valsartan (diovan), y similares; 3) bloqueadores adrenérgicos (periférico o central) tales como los bloqueadores beta-adrenérgicos incluyendo acebutolol (sectrol), atenolol (tenormina), betaxolol (querlon), bisoprolol (zebeta), carteolol (cartrol), metoprolol (lopresor; toprol-XL), nadolol (corgard), penbutolol (levatol), pindolol (visquen), propranolol (inderal), timolol (blocadren) y similares; bloqueadores adrenérgicos alfa-beta incluyendo carvedilol (coreg), labetalol (normodrina), y similares; bloqueadores adrenérgicos alfa-1 incluyendo pra-

zosina (minipres), doxazosina (cardura), terazosina (hitrin), fenoxibenzamina (dibencilina), y similares; bloqueadores adrenérgicos-neurales periféricos incluyendo guanadrel (hilorel), guantidina (ismelin), reserpina (serpasil), y similares; bloqueadores adrenérgicos alfa-2 incluyendo a-metildopa (aldomet), clonidina (catapres), guanabenz (wintensina), guanfacina (tenex), y similares; 4) dilatadores de los vasos sanguíneos (Vasodilatadores) incluyendo hidralazina (apresolina), minoxidil (lonitren), clonidina (catapres), y similares; 5) bloqueadores del canal de calcio incluyendo amiodipina (norvasc), felodipina (plendil), isradipina (dinacirc), nicardipina (cardine sr), nifedipina (procadia, adalat), nisoldipina (sular), diltiazem (cardizem), verapamil (isoptil), y similares; 6) Diuréticos tales como tiazidas y agentes de tipo tiazida, incluyendo clorhidrato de tiazida (hidrodiuril, microzida), clorotiazida (diuril), clortalidona (higroton), indapamida (lozol), metolazone (microx), y similares; diuréticos de ciclo, tales como bumetanida (bumex) y furosemida (lasix), ácido etacrínico (edecrina), torsemida (demadex), y similares; diuréticos liberadores de potasio incluyendo diuréticos ahorradores de potasio incluyendo amilorida (midamor), triamtereno (direnio), espironolactona (aldactona), y tiamenidina (simcor) y similares; 7) inhibidores de hidroxilasa de tirosina, incluyendo metirosina (demser), y similares; 8) inhibidores de endopeptidasa neutral, incluyendo BMS-186716 (omapatrilat), UK-79300 (candoxatril), ecadotril (sinorfan), BP-1137 (fasidotril), UK-79300 (sampatrilat) y similares; y 9) antagonistas de endotelina incluyendo tezosentan (RO0610612), A308165, y similares.

20 También, es un objeto de la invención el método como se describió anteriormente para la administración simultánea, separada o secuencial de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

25 El uso de compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y prevención de hipertensión en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un agente anti-hipertensivo, es también un objeto de la presente invención.

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

30 Se llevó a cabo la siguiente prueba con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

30 *Ensayo de Unión con 3H-(R)α-metilhistamina*

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

35 Se incubó una cantidad apropiada de membrana (de 60 a 80 μ g proteína/cavidad) con concentraciones en incremento de di-clorhidrato de 3H(R)α-metilhistamina (0.10 a 10 nM). Se determinó la unión no específica utilizando un exceso de 200 veces de dibromhidrato de (R)α-metilhistamina frío (concentración final 500 nM). La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente (en placas de cavidades profundas con agitación durante 3 horas). La concentración final en cada cavidad fue de 250 μ l. La incubación fue seguida por una filtración rápida en filtros GF/B (pre-remojados con 100 μ l de 0.5% de PEI en Tris 50 mM con agitación a 200 RPM durante 2 horas). La filtración se hizo utilizando un cosechador celular y placas de filtro en donde después se lavaron cinco veces con regulador de lavado frío contenido 0.5 M de NaCl. Después de la cosecha, las placas se secaron a 55°C durante 60 minutos, después se agregó fluido de centelleo (Microscint 40, 40 microlitros en cada cavidad) y la cantidad de la radioactividad en el filtro se determinó en un contador Packard top después de la agitación de las placas durante 2 horas a 200 rpm a temperatura ambiente.

50 Regulador de pH de enlace: 50 mM Tris-HCl pH 7.4 y 5 mM MgCl₂·6H₂O y pH 7.4. Regulador de pH de lavado: 50 mM Tris-HCl pH 7.4 y 5 mM MgCl₂·6H₂O y 0.5 M NaCl pH 7.4.

50 Medición indirecta de la afinidad de los agonistas inversos H3R: siempre se probaron doce concentraciones en aumento (en la escala de 10 μ M a 0.3 nM) de los compuestos seleccionados en experimentos de competición de enlace utilizando una membrana de la línea celular HR3-CHO. Se incubó una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo aproximadamente 500 cpm de enlace de RAMH a Kd durante una hora a temperatura ambiente en 250 μ l de volumen final en placas de 96 cavidades en presencia de 3H(R)α-metilhistamina (concentración final de 1 nM = Kd). Se determinó en enlace no específico utilizando un exceso de 200 veces de dibromhidrato de (R)α-metilhistamina frío.

55 Todos los compuestos se probaron a una sola concentración por duplicado. Los compuestos que mostraron una inhibición de [3H]-RAMH de más de 50% se probaron otra vez para determinar IC₅₀ en un experimento de dilución serial. Los Ki se calcularon de IC₅₀ con base en la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

60 Los compuestos de la presente invención exhiben valores Ki dentro del rango de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1000 nM, preferiblemente de 1 nM a aproximadamente 100 nM, y más preferiblemente de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 30 nM. La siguiente tabla muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

	<i>K_i (nM)</i>
<i>Ejemplo 9</i>	28
<i>Ejemplo 52</i>	123
<i>Ejemplo 68</i>	156

5

10

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se puede utilizar como medicamentos, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas para administración enteral, parenteral o tópica. Se pueden administrar, por ejemplo, pro la boca, por ejemplo, en la forma de comprimidos, comprimidos cubiertos, grajeas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo en la forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo en la forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas se puede efectuar en una forma que será familiar para cualquier experto en la técnica llevando los compuestos descritos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos usuales.

Los materiales portadores adecuados no solamente son en materiales portadores inorgánicos, sino también materiales portadores orgánicos. De esta forma, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de los mismos, talco, ácido esteárico, o sus sales se pueden utilizar como materiales portadores para comprimidos, comprimidos cubiertos, grajeas y cápsulas de gelatina dura. Los materiales portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo no portador son, sin embargo, requeridos en el caso de cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida y similares. Los materiales portadores adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles glicerol y aceites vegetales. Los materiales portadores adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales portadores adecuados para preparaciones tópicas son glicerídos, glicerídos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroles, polietilenglicoles, y derivados de celulosa.

35

Los agentes estabilizadores, conservadores de humectación y agentes emulsificadores, usuales, los agentes mejoradores de consistencia, los agentes mejoradores del sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias reguladoras de pH, los solubilizantes, colorantes y agentes de enmascaramientos, y los antioxidantes caen en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

40

La dosificación de los compuestos de la fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad, y la condición individual del paciente y el modo de administración, y por supuesto, se ajustarán a los requerimientos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos una dosificación diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, especialmente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, entra en consideración. Dependiendo de la dosificación es conveniente administrar la dosificación diaria en varias dosis unitarias.

50

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

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, no pretenden limitar su alcance en ninguna forma.

55 Ejemplos

Ejemplo 1

60 1-Isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina

a) *Paso 1: Bromhidrato de 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina (Intermedio 1)*

Una mezcla de 1 g (4.1 mmoles) de éster butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 0.816 g (4.1 mmoles) de 2-bromo-1-fenil-etanona (comercialmente disponible) en 10 ml de metanol se agitó a 70°C durante 22 h. Después de la evaporación a sequedad el residuo se suspendió en éter dietílico y se filtró. El residuo se lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío para dar 1.279 g (96%) del compuesto del título en forma cristalina blanca. (m/e): 245.2 (MH⁺-HBr); 100%.

b) *1-Isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina*

Una mezcla de 24.5 mg (0.1 mmoles) de bromhidrato de 4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina, acetona en exceso, y triacetoxiborohidruro de sodio en exceso en 1 ml de THF y 20 μ l de ácido acético se agitó a temperatura ambiente 5 durante 16 h. Después de la adición de 0.2 ml de agua, 0.2 ml de metanol y 0.15 ml de Net3, la mezcla se purificó por HPLC preparativa sobre fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% de Net3) para producir después de la evaporación del producto fracciones de 12.8 mg (45%) del compuesto del título. (m/e): 287.3 (MH⁺; 100%).

10 De acuerdo con el procedimiento descrito en el paso 1 para la síntesis del intermedio 1 los intermedios adicionales 2 a 33 se prepararon de diferentes materiales de partida como se da en la Tabla 1.

TABLA 1

15

20	Intermedio	Nombre	Materiales de partida	PM	MH ⁺ (-HBr) encontrado [100%]
25	2	4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3,4-difluoro-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	361.25	281.1
30	3	4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-ciclohexil-etanona (Tetrahedron 26, 5611, 1970)	331.32	251.2

65

ES 2 323 519 T3

5	4	4- [4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	355.30	275.2
20	5	4- [4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	292.38	293.2
40	6	4- [4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(2-metoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	355.30	275.2

55

60

65

ES 2 323 519 T3

5	7	2-metil-3-(2-piperidin-4-il)-tiazol-4-il)-pirazina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3-metil-pirazin-2-il)-etanona (WO 2004/014884) 2004/014884)	341.27	261.1
20	8	4- [4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(2-trifluorometil-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	393.27	313
40	9	4- [4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	359.72	279.1

55

60

65

ES 2 323 519 T3

5	10	4- [4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3-fluoro-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	343.26	263
20	11	4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-fenil-propan-1-ona (comercialmente disponible)	339.30	259.1
35	12	4-[4(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il] -piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	411.26	331

55

60

65

ES 2 323 519 T3

5	13	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 4-(2-bromo-acetil)-benzonitrilo (comercialmente disponible)	350.29	270
20	14	4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	393.27	313.1
35	15	4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etanona (comercialmente disponible)	435.48	355.1

55

60

65

ES 2 323 519 T3

5	16	4- [4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	355.3	275
20	17	4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(4-metil-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	339.3	258.9
35	18	4- [4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-341-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(4-difluorometoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	391.28	311

ES 2 323 519 T3

5	19	444-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-ill]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoilo-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etanona (comercialmente disponible)	383.31	303.1
20	20	4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-ill]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoilo-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-etanona (comercialmente disponible)	397.34	317
40	21	3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoilo-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 3-(2-bromo-acetil)-benzonitrilo (comercialmente disponible)	350.29	270.1

ES 2 323 519 T3

5	22	4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	394.38	313.7
20	23	4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	409.27	329.4
40	24	4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3-trifluorometil-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	393.27	313.1

ES 2 323 519 T3

5	25	4- [4- (3, 4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3, 4-dimetoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	385.33	305.3
20	26	4- (4-benzo[1, 3]dioxol-5-il)-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 1-benzo[1, 3]dioxol-5-il-2-bromo-etanona comercialmente disponible)	369.29	288.8
40	27	4- [4- (4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1- (4-bromo-fenil)-propan- 1-ona (comercialmente disponible)	418.2	339

ES 2 323 519 T3

5					
10	28	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-piridina; dibromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona (comercialmente disponible)	407.18	246.1
15					
20					
25	29	4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-tiofen-3-il-etanona (comercialmente disponible)	331.3	250.9
30					
35					
40					
45	30	4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato	éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-tiofen-2-il-etanona (comercialmente disponible)	331.3	250.9
50					

ES 2 323 519 T3

5	31	4- [4-(3, 4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3, 4-dicloro-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	394.17	315
20	32	4-[4-(2, 4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(2, 4-dimetoxi-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	385.33	305.1
40	33	4- [4-(3, 5-bis-trifluorometil-fenil) -tiazol-2-il] -piperidina; bromhidrato	éster ter-butilico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 2-bromo-1-(3, 5-bis-trifluorometil-fenil)-etanona (comercialmente disponible)	461.27	381.1

55 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 1 los derivados de tiazol adicionales se han sintetizado del intermedio respectivo enumerado en la Tabla 1 y el aldehído o cetona respectiva en la Tabla 2. En los casos en donde los intermedios de tiazol se hicieron reaccionar con cetonas la temperatura de reacción se cambio de temperatura ambiente (utilizada en los casos en donde los intermedios de tiazol se hicieron reaccionar con aldehídos) a 40°C. Los ejemplos se compilan en la Tabla 2 y comprenden del Ejemplo 2 al Ejemplo 64.

60

ES 2 323 519 T3

TABLA 2

5	Ejemplo No.	Nombre	Materiales de partida	PM	MH ⁺ encontrado (100%)
10	2	1-ciclopentil- 4-(4-fenil- tiazol-2-il)- piperidina	4-(4-fenil-tiazol-2- il)- piperidina; bromhidrato (Intermedio 1) y ciclopantanona (comercialmente)	312.5	312.2
15	3	4-[4-(3,4- difluoro- fenil)- tiazol-2-il]1- isobutil- piperidina	4-[4-(3,4- difluoro- fenil)- tiazol-2-il]- piperidina; bromhidrato (Intermedio 2) y 2-metil- propionaldehido (comercialmente)	336.4	337.3
20	4	4-[4-(3,4- difluoro- fenil)- tiazol-2-il]1- isopropil- piperidina	4-[4-(3,4- difluoro- fenil)- tiazol-2-il]- piperidina; bromhidrato (Intermedio 2) y acetona (comercialmente disponible)	322.4	323.2
25	5	1- ciclopentil-4- [4-(3,4- difluoro- fenil)-tiazol- 2-il]-piperi- dina	4-[4-(3,4- difluoro- fenil)- tiazol-2-il]- piperidina; bromhidrato (Intermedio 2) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	348.5	349.2

ES 2 323 519 T3

5	6	4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-1-isobutil-piperidina	4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 3) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	306.5	307.3
10	7	4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-1-cyclopentil-piperidina	4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 3) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	318.5	319.1
15	8	1-isobutil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 4) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	330.5	331.2
20	9	1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 4) y acetona (comercialmente disponible)	316.5	317.2
25	10	1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 4) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	342.5	343.2
30					
35					
40					
45					
50					
55					

60

65

ES 2 323 519 T3

5	11	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 5) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	348.5	349.3
10	12	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropilpiperidina	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 5) y acetona (comercialmente disponible)	334.5	335.3
15	13	1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 5) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	360.5	361.2
20	14	1-isobutil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 6) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	330.5	331.2
25	15	1-isopropil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 6) y acetona (comercialmente disponible)	316.5	317.2
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	16	1-iclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 6) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	342.5	343.2
10	17	2-[2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina	2-metil-3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-pirazina; bromhidrato (Intermedio 7) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	316.5	317.2
15	18	2-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina	2-metil-3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-pirazina; bromhidrato (Intermedio 7) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	328.5	329.3
20	19	1-isobutil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 8) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	368.5	369.1
25	20	1-ciclopentil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 8) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	380.5	381.3
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	21	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 9) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	334.9	335.3
10	22	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 9) y acetona (comercialmente disponible)	320.9	321.1
15	23	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina	4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato y ciclopantanona (comercialmente disponible)	346.9	347.1
20	24	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 10) y 2-metil-propionaldehido (comercialmente disponible)	318.5	319.2
25	25	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 10) y acetona (comercialmente disponible)	304.4	305.2
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	26	1-ciclo-pentil-4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 10) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	330.5	331.2
10	27	1-ciclo-pentil-4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina	4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 11) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	326.5	327.2
15	28	4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 12) y acetona (comercialmente disponible)	372.4	373.1
20	29	4-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo	4-(2-piperidin-4-il)-tiazol-4-il)-benzonitrilo; bromhidrato (Intermedio 13) y acetona (comercialmente disponible)	311.5	312.3
25	30	1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-thiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 14) y acetona (comercialmente disponible)	354.4	355.3
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	31	1-isopropil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 16) y acetona (comercialmente disponible)	316.5	317.2
10	32	1-isopropil-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 17) y acetona (comercialmente disponible)	300.5	301.3
15	33	4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 18) y acetona (comercialmente disponible)	352.4	353.2
20	34	4-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4[dioxin-6-il]-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4[dioxin-6-il]-tiazol-2-il]-piperidina (Intermedio 19); bromhidrato y acetona (comercialmente disponible)	344.5	345.2
25	35	4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4[dioxepin-7-il]-tiazol-2-il]-1-isopropil-	4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4[dioxepin-7-il]-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 20) y acetona (comercialmente disponible)	358.5	359.2
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	36	3-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo	3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo; bromhidrato (Intermedio 21) y acetona (comercialmente disponible)	311.5	312.3
10	37	1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 22) y acetona (comercialmente disponible)	355.5	356.4
15	38	1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 23) y acetona (comercialmente disponible)	370.4	371.2
20	39	1-isopropil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 24) y acetona (comercialmente disponible)	354.4	355.3
25	40	4-[4-(3,4-dimetoxy-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3,4-dimetoxy-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 25) y acetona (comercialmente disponible)	346.5	347.2
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	41	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-isopropil-piperidina	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 26) y acetona (comercialmente disponible)	330.5	331.2
10	42	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 27) y acetona (comercialmente disponible)	379.4	379.2
15	43	1-isopropil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 29) y acetona (comercialmente disponible)	292.5	293.2
20	44	1-isopropil-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 30) y acetona (comercialmente disponible)	292.5	293.2
25	45	4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 31) y acetona (comercialmente disponible)	355.3	355.2
30					
35					
40					
45					
50					
55					

60

65

ES 2 323 519 T3

5	46	4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina	4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 32) y acetona (comercialmente disponible)	346.5	347.1
10	47	4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo	4-(2-piperidin-4-il)-tiazol-4-il)-benzonitrilo; bromhidrato (Intermedio 13) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	337.5	338.3
15	48	1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 14) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	380.5	381.3
20	49	1-ciclopentil-4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 15) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	422.7	423.3
25	50	1-ciclopentil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 16) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	342.5	343.1
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	51	1-ciclo-pentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 18) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	378.5	379.3
10	52	1-ciclo-pentil-4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-	4-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 19) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	370.5	371.1
15	53	1-ciclo-pentil-4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 20) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	384.5	385.2
20	54	3-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo	3-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-benzonitrilo; bromhidrato (Intermedio 21) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	337.5	338.3
25	55	1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 23) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	396.5	397.3
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

ES 2 323 519 T3

5	56	1-ciclo-pentil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 24) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	380.5	381.3
10	57	1-ciclo-pentil-4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 25) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	372.5	373.1
15	58	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il)-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina	4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il)-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 26) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	356.5	357.2
20	59	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina	4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 27) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	405.4	405.3
25	60	4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piridina	4-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-piridina; dibromhidrato (Intermedio 28) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	313.5	314.2
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					

60

65

ES 2 323 519 T3

5	61	1-iclopentil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina	4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina; bromhidrato (Intermedio 29) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	318.5	319.2
10	62	1-ciclopentil-4-[4-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-14-(3,4-diclorofenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 31) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	381.4	381
15	63	1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxifenil)-tiazol-2-il]-piperidina	4-14-(2,4-dimetoxifenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 32) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	372.5	373.1
20	64	4-14-(3,5-bis(trifluorometil)-1-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina	4-14-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina; bromhidrato (Intermedio 33) y ciclopantanona (comercialmente disponible)	448.5	449.2
25					
30					
35					
40					
45					
50					

Ejemplo 65

55 (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico

a) *Paso 1: éster etílico de ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico*

60 Una mezcla de 10 g (41 mmoles) de éster ter-butílico de ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico (comercialmente disponible) y 7.98 g (41 mmoles) bromopiruvato de etilo (comercialmente disponible) en 120 ml de etanol se agitó hasta 70°C por 90 min. La mezcla se evaporó a sequedad, se agregó Na₂CO₃ acuoso y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso, se secó con MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con DCM/MeOH/25% de NH₃ en agua 100/20/1 para producir después de la evaporación de las fracciones del producto 7.28 g (74%) del compuesto del título como un sólido pardo claro.

b) *Paso 2: Éster etílico de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico*

Una mezcla de éster etílico de ácido 2 g (8.3 mmoles) de 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico, 0.67 g de acetona, 1.2 ml de ácido acético y 2.47 g (11.6 mmoles) de triacetoxiborohidruro de sodio en 20 ml THF se agitó a 40°C por 5 18 h. Después de la evaporación hasta sequedad el residuo se extrajo con 3 x 250 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2xNaHCO₃, NaCl acuoso, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron para producir 1.9 g (83%) del compuesto del título de sólido color naranja, (m/e): 283.0 (MH⁺; 100%).

10 c) *Paso 3: ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico; clorhidrato*

Una mezcla de 1.9 g (6.7 mmoles) de Éster etílico de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico y 5.7 ml HCl acuoso (37%) en 13 ml agua se agitó a 95°C por 21 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se utilizó sin purificación adicional en el paso consecutivo, (m/e): 255.3 (MH(-HCl)⁺; 100%).

15

d) *Paso 4: (4-cloro-fenil)-amida de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico*

Una mezcla de 29.1 mg (0.1 mmoles) de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico; clorhidrato, 35.3 mg (0.11 mmoles) de tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, 14.03 mg (0.11 mol) de 4-cloroanilina y 140 μ l (0.5 mmoles) de N-etildiisopropilamina en 1 ml de DMF se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado. La mezcla se trató con 50 μ l de trietilamina y se sometió a purificación HPLC preparativa sobre material de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua/trietilamina (0.05%). Las fracciones del producto se evaporaron hasta sequedad para producir 10.6 mg (29%) del compuesto del título. EM (m/e): 364.1 (MH⁺, 100%).

25 Ejemplo 66

30 [2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)metanona

a) *Paso 1: éster etílico de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 65b (paso 2, éster etílico de ácido (2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico) el compuesto del título se sintetizó a partir de Éster etílico de ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico y ciclopentanona (comercialmente disponible). EM (m/e): 309.3 (MH⁺, 100%).

40 b) *Paso 2: ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 65c (paso 3, (ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico) el compuesto del título se sintetizó a partir de éster etílico de ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico. EM (m/e): 281.0 (MH⁺, 100%).

45

c) *Paso 3: [2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(2-metil-pirrolidin-1-il)-metanona*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 65d (paso 4, (4-cloro-fenil)-amida) de ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico el compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 2-(1-cyclopentyl-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico y 2-metilpirrolidina. EM (m/e): 348.4 (MH⁺, 100%).

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 66 se sintetizaron derivados de tiazol amida adicionales a partir de ácido 2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico y la amina respectiva mencionada en la Tabla 3. Los ejemplos comparativos se compilan en la Tabla 3 y comprenden del ejemplo 67 comparativo al ejemplo 72 comparativo.

60

65

TABLA 3

5	Ejemplo No.	Nombre	Materiales de partida	PM	MH+ encontrado (100%)
10	67	[2-(1-ciclo- pentil- piperidin-4-il)- tiazol-4-il]-(3- metil-piperidin- 1-il)-metanona	ácido 2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazol-4- carboxílico y 3-metil- piperidina (comercialmente disponible)	361.6	362.3
15	68	[2-(1-ciclo- pentil- piperidin-4-il)- tiazol-4-il]-(2- metil- piperidin-1-il)- metanona	ácido 2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazole-4- carboxílico y 2-metil- piperidina (comercialmente disponible)	361.6	362.3
20	69	azepan-1-il- [2-(1- ciclo-pentil- piperidin-4- il)-tiazol-4- il]-metanona	ácido 2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazol-4- carboxílico y azepano (comercialmente disponible)	361.6	362.3
25	70	[2-(1- ciclopentil- piperidin-4-il)- tiazol-4-il]- (3,4-dihidro-1H- isoquinolín-2- il)-metanona	ácido 2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazol-4- carboxílico y 3,4-dihidro- 1H-isoquinolina (comercialmente disponible)	395.6	396.3
30					
35					
40					
45					
50					
55					

5	71	fenilamida de ácido 2-(1- ciclopentil- piperidin-4- il)-tiazol-4- carboxílico	ácido 2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazol-4- carboxílico y anilina (comercialmente disponible)	355.5	356.3
10	72	(4-cloro- fenil)-amida de ácido 2-(1- ciclopentil- piperidin-4- il)tiazol-4- carboxílico	ácido 2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazol-4- carboxílico y 4- cloroanilina (comercialmente disponible)	389.9	390.2
15	73	(3-metoxi- fenil)-amida de ácido 2-(1- ciclopentil- piperidin-4-il)- tiazol-4- carboxílico	ácido 2-(1-ciclopentil- piperidin-4-il)-tiazol-4- carboxílico y 3- metoxianilina (comercialmente disponible)	385.5	386.3

40 Ejemplo A

45 Los comprimidos cubiertos con película que contienen los siguientes ingredientes pueden fabricarse en una forma convencional:

Ingredientes	Por Comprimido
Núcleo:	
Compuesto de la fórmula (I)	10.0 mg 200.0 mg
Celulosa Microcristalina	23.5 mg 43.5 mg
Lactosa hidratada	60.0 mg 70.0 mg
Povidona K30	12.5 mg 15.0 mg
Glicolato de almidón sódico	12.5 mg 17.0 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg 4.5 mg

ES 2 323 519 T3

(Peso del núcleo) 120.0 mg 350.0 mg

5 Cubierta de película:

Hidroxipropilmethylcelulosa 3.5 mg 7.0 mg

10 Polietilenglicol 6000 0.8 mg 1.6 mg

Talco 1.3 mg 2.6 mg

15 Óxido de hierro (amarillo) 0.8 mg 1.6 mg

Dióxido de titanio 0.8 mg 1.6 mg

20 El ingrediente activo se filtró y mezcló con celulosa microcristalina y la mezcla se granuló con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con glicolato de almidón sódico y estearato de magnesio y se comprimió para producir núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se laquearon con una solución/suspensión acuosa de la cubierta de película antes mencionada.

25 Ejemplo B

Las cápsulas conteniendo los siguientes ingredientes pueden fabricarse en una forma convencional:

30 Ingredientes Por cápsula

Compuesto de la fórmula (I) 25.0 mg

35 Lactosa 150.0 mg

Almidón de maíz 20.0 mg

40 Talco 5.0 mg

45 Los componentes se filtraron y mezclaron y se llenaron cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

Las soluciones de inyección pueden tener la siguiente composición:

50 Compuesto de la fórmula (I) 3.0 mg

Gelatina 150.0 mg

55 Fenol 4.7 mg

Carbonato de sodio hasta obtener un pH final de 7

60 Agua para soluciones de inyección hasta 1.0 ml

ES 2 323 519 T3

Ejemplo D

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

5	Contenido de la cápsula	
10	Compuesto de la fórmula (I)	5.0 mg
15	Cera amarilla	8.0 mg
20	Aceite de soja hidrogenado	8.0 mg
25	Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34.0 mg
30	Aceite de soja	110.0 mg
35	Peso del contenido de la cápsula	165.0 mg
40	Cápsula de gelatina	
45	Gelatina	75.0 mg
50	Glicerol 85%	32.0 mg
55	Karion 83	8.0 mg (materia seca)
60	Dióxido de titanio	0.4 mg
65	Óxido de hierro amarillo	1.1 mg

40 El ingrediente activo se disolvió en una fusión caliente de los otros ingredientes y se llenaron cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado con la mezcla. Las cápsulas de gelatina blanda llenas se trataron de acuerdo con procedimientos normales.

Ejemplo E

Saquitos conteniendo los siguientes ingredientes se pueden fabricar en una forma convencional:

50	Compuesto de la fórmula (I)	50.0 mg
55	Lactosa, polvo fino	1015.0 mg
60	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
65	Carboximetilcelulosa de sodio	14.0 mg
70	Polivinilpirrolidona K 30	10.0 mg
75	Estearato de magnesio	10.0 mg
80	Aditivos saborizantes	1.0 mg

ES 2 323 519 T3

El ingrediente activo se mezcló con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio y se granuló con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcló con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se llenaron los saquitos.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

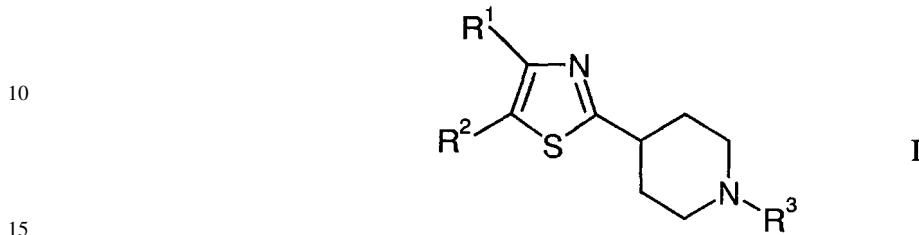
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula

5



en donde

20 R^1 se selecciona del grupo que constituido por fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 ,

25 tetrahidronaftalenilo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 , benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxepinilo, cicloalquilo,

30 piridilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 ,

35 pirazinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 ,

40 R^2 es hidrógeno o alquilo alquilo C_1 - C_8 ,

R^3 es alquilo C_3 - C_8 o cicloalquilo;

45 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, **caracterizados** porque R^1 R^1 se selecciona del grupo que constituido por

50 fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 ,

55 tetrahidronaftalenilo sin sustituir o sustituido con uno a cuatro grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 , benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxepinilo, cicloalquilo,

60 piridilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 ,

65 pirazinilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo constituido por alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 , y

70 tienilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1 - C_8 , halógeno, halogenalquilo C_1 - C_8 , alquilo C_1 - C_8 -O-, halogenoalcoxi C_1 - C_8 , ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C_1 - C_8 ,

3. Compuestos de la fórmula I de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizados** porque R₁ es fenilo sin sustituir o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈.
- 5 4. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados** porque R₁ es fenilo sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-O-, halogenoalcoxi C₁-C₈, ciano, pirrolilo e hidroxialquilo C₁-C₈.
- 10 5. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque R¹ es fenilo sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₈, halogenoalquilo C₁-C₈ y pirrolilo.
- 15 6. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R² es hidrógeno.
7. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque R² es alquilo C₁-C₈.
- 20 8. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R³ es alquilo de C₃-C₈.
9. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizados** porque R³ es isopropilo o isobutilo.
- 25 10. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque R³ es cicloalquilo.
11. Compuestos de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y 10, **caracterizados** porque R³ es ciclopentilo.
- 30 12. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, seleccionados del grupo que constituido por
- 1-isopropil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
 1-ciclopentil-4-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
 4-[4-(3,4-difluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
 1-ciclopentil-4-[4-(3,4-difluoro-fenilo)-tiazol-2-il]-piperidina,
 4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-1-isobutil-piperidina,
 4-(4-ciclohexil-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina,
 1-isobutil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
 1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 1-isobutil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 1-isopropil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
 2-[2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina,
 2-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-3-metil-pirazina,

ES 2 323 519 T3

1-isobutil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
5 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
10 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,
4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isobutil-piperidina,
15 4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(3-fluoro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-(5-metil-4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina,
20 4-[4-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
25 1-isopropil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-(4-p-tolil-tiazol-2-il)-piperidina,
4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
30 4-[4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4] dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
3-[2-(1-isopropil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
35 1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-isopropil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
40 4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-isopropil-piperidina,
4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
45 1-isopropil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,
1-isopropil-4-(4-tiofen-2-il-tiazol-2-il)-piperidina,
50 4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,
4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,
55 1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
60 1-ciclopentil-4-[4-(3-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,
65 1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dihidro-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-tiazol-2-il]-piperidina,
3-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-benzonitrilo,

ES 2 323 519 T3

1-ciclopentil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

5 1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-1-ciclopentil-piperidina,

10 4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,

4-[2-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piridina,

15 1-ciclopentil-4-(4-tiofen-3-il-tiazol-2-il)-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(3,4-dicloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-[4-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,

20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 13. Compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, seleccionados del grupo constituido por

1-isopropil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

30 4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

1-ciclopentil-4-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

35 4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

4-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,

40 1-isopropil-4-[4-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-[4-(3,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-1-isopropil-piperidina,

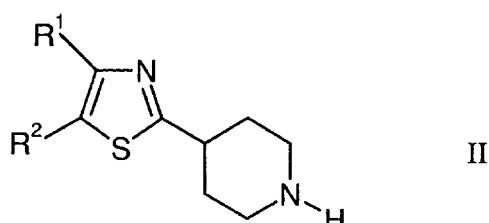
45 1-ciclopentil-4-[4-(4-difluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

4-[4-(4-bromo-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-1-ciclopentil-piperidina,

50 1-ciclopentil-4-[4-(2,4-dimetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 14. Un proceso para la fabricación de compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



ES 2 323 519 T3

en donde R1 y R2 como se definieron en la reivindicación 1, con un aldehído o cetona de la fórmula III

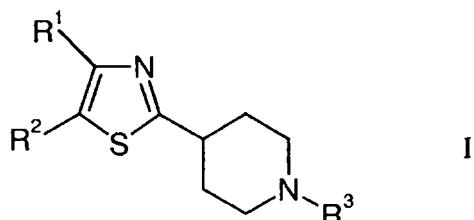


III

5

en donde R' es alquilo de C₁-C₇ y R'' es alquilo de C₁-C₆ o hidrógeno o en donde R' y R'' junto con el átomo C al que están unidos forman un anillo cicloalquilo, para obtener un compuesto de la fórmula I

10



15

en donde R¹, R², y R³ son como se definieron en la reivindicación 1, y si se desea

20

convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

15. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un portador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

16. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para uso como sustancias terapéuticamente activas.

30 17. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para utilizarse como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), trastornos neurológicos incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, daño cognitivo medio, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, ictus, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, quinetosis, y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

40 18. Compuestos de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), trastornos neurológicos incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, daño cognitivo medio, déficit cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, ictus, mareos, esquizofrenia, depresión, adicción, quinetosis, y trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, y otras enfermedades incluyendo asma, alergia, respuestas de las vías aéreas inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

45 19. El uso de conformidad con la reivindicación 18, para el tratamiento y/o prevención de obesidad.

50 20. El uso de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa.

55 21. El uso de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de diabetes de tipo II en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un agente anti-diabético.

60 22. El uso de un compuesto de la fórmula I de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de dislipidemias en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un agente reductor de lípidos.

65