



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 261**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05722890 .0**

96 Fecha de presentación : **11.02.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1735302**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2006**

54

Título: **Derivados de 4-amino-piperidina como inhibidores de la captación de monoamina.**

30

Prioridad: **27.02.2004 US 548679 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2010

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2010

73

Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72

Inventor/es: **Boulet, Serge, Louis;**
Clark, Barry, Peter;
Fairhurst, John;
Gallagher, Peter, Thaddeus;
Johansson, Anette, Margareta;
Whatton, María, Ann y
Wood, Virginia, Ann

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 345 261 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

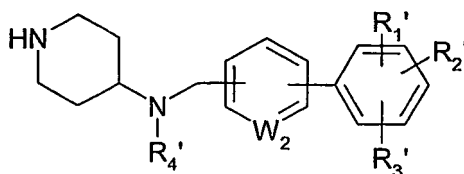
Derivados de 4-amino-piperidina como inhibidores de la captación de monoamina.

5 La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la captación de una o más monoaminas fisiológicamente activas seleccionadas de serotonina (denominada también 5-hidroxitriptamina o 5-HT), norepinefrina (denominada también noradrenalina) y dopamina. Existe un gran volumen de pruebas científicas orientadas a la función fisiológica de estas monoaminas como neurotransmisores. Por consiguiente, compuestos que son capaces de inhibir la captación de una o más de estas monoaminas encuentran su utilidad en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central y/o periférico.

10 Muchos compuestos que muestran esta clase de farmacología se conocen en la técnica. Por ejemplo se sabe que la clase de compuestos 3-ariloxi-3-sustituido-1-aminopropano han demostrado una diversidad particular en su capacidad para inhibir la captación de monoaminas. La fluoxetina (hidrocloruro de N-metil 3-((4-trifluorometilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano), por ejemplo, es un inhibidor selectivo de captación de serotonina que ha encontrado una gran aceptación en el mercado para el tratamiento de la depresión y también ha sido aprobado para el tratamiento de varios otros trastornos. La atomoxetina (hidrocloruro de (-)-N-metil 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano), es un inhibidor selectivo de la captación de norepinefrina que está aprobado para el tratamiento del trastorno de déficit de atención/hiperactividad. La duloxetina (hidrocloruro de (+)-N-metil 3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)-1-aminopropano), es un inhibidor dual de la captación de serotonina y norepinefrina que está en desarrollo clínico para el tratamiento de la depresión y de la incontinencia urinaria por estrés.

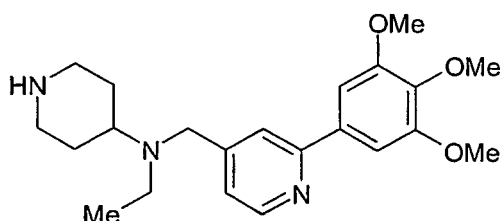
15 A pesar de la existencia de dichos compuestos conocidos, sería ventajoso proporcionar más compuestos que sean capaces de inhibir la captación de una o más monoaminas seleccionadas de serotonina, norepinefrina y dopamina. Preferentemente, dichos compuestos mostrarían una o más de las siguientes características cuando se comparan con inhibidores de captación de monoamina conocidos - (i) potencia mejorada de su inhibición de una o más de estas monoaminas, (ii) selectividad mejorada en su inhibición de una o más de estas monoaminas, (iii) biodisponibilidad mejorada, (iv) mínima interacción con enzimas metabólicas tales como CYP2D6 y (v) estabilidad ácida mejorada.

20 El documento WO03/086397 desvela una clase de compuestos de la fórmula general (34) como intermedios en la síntesis de inhibidores de histona desacetilasa:



(34)

25 en la que W_2 es N o CH; cada uno de R_1' , R_2' y R_3' representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido con un halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilil, un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo alcanofilo; y R_4' representa un grupo alquilo, alqueno, alquino, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o heteroarilo. En particular, desvela el compuesto:

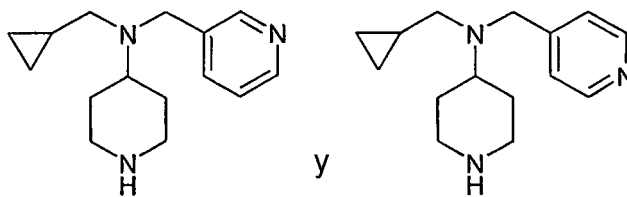


65

ES 2 345 261 T3

El documento WO03/051842 desvela los compuestos que se muestran a continuación como intermedios en la síntesis de carbamatos como inhibidores de lipasa sensible a hormonas:

5

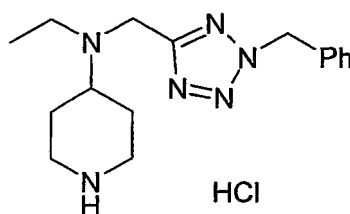


10

15

El documento WO00/59498 desvela el compuesto que se muestra a continuación como un intermedio en la síntesis de moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas:

20

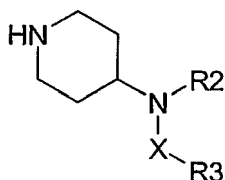


25

30

El documento WO01/87839 desvela compuestos de la fórmula general:

35



40

en la que R2 es, entre otros, alquilo C₁₋₈, X es, entre otros, un enlace directo y R3 es, entre otros, heteroaril(alquilo C₁₋₄), como intermedios en la síntesis de ciertos derivados de piperidina que son moduladores de la actividad del receptor de quimiocinas.

45

El documento WO03/049736 desvela ciertas piperidinas 4-sustituidas como ligandos para diversos receptores celulares de mamíferos incluyendo transportadores de dopamina, serotonina o norepinefrina.

50

El documento WO02/24649 desvela ciertos derivados de amino-aza-cicloalcano sustituidos como inhibidores de proteasa plasmepsina II de *Plasmodium falciparum* o proteasas aspárticas relacionadas.

El documento WO01/19817 desvela un grupo de derivados de anillos aza como moduladores de receptores nicotínicos de acetilcolina.

55

El documento WO94/13291 desvela una clase de derivados de amina secundaria cíclicos como antagonistas de los canales de calcio.

El documento EP1002794 desvela ciertas piperidinas 4-sustituidas como inhibidores de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina.

60

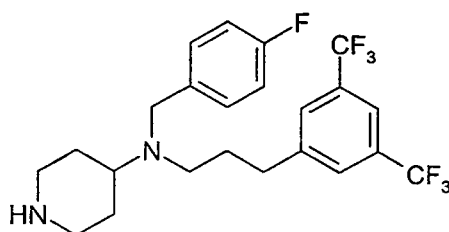
El documento WO99/65487 desvela ciertas piperidinas 4-sustituidas como inhibidores de la recaptación de serotonina.

65

El documento US4064255 desvela ciertas piperidinas 4-sustituidas, incluyendo indalpina, como inhibidores de la recaptación de serotonina.

ES 2 345 261 T3

El documento Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 261-264 (Thomas Ryckmans y col.) desvela entre otros el siguiente compuesto como un antagonista dual de NK1 y como un inhibidor de la recaptación de serotonina.

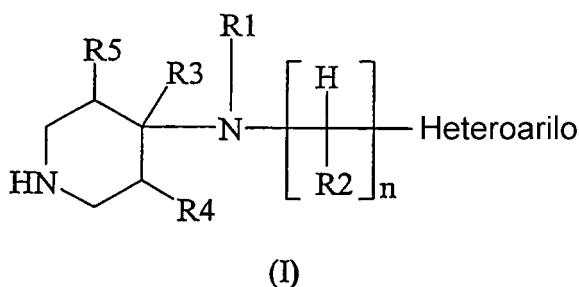


El documento WO2004/052858 desvela 4-amino-piperidinas N,N-disustituidas como inhibidores de la captación de monoamina.

El documento WO2005/000305 desvela 3-aminopiperidinas N,N-disustituidas y 3-aminoquinuclidinas N,N-disustituidas como inhibidores de la captación de monoamina.

El documento WO2005/000811 desvela 3-aminopirrolidinas N,N-disustituidas como inhibidores de la captación de monoamina.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

n es 1, 2 ó 3;

R1 es alquilo C₂-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueniilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀ o cicloalqueniilalquilo C₄-C₁₀ en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S- y en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno);

R2 se selecciona independientemente cada vez que está presente entre H y alquilo C₁-C₄;

R3 es H o alquilo C₁-C₄;

R4 es H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

R5 es H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; y

Heteroarilo es

- (i) un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y/o con 1 sustituyente seleccionado entre piridinilo, pirazolilo, fenilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo), bencilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) y fenoxi (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo, o

ES 2 345 261 T3

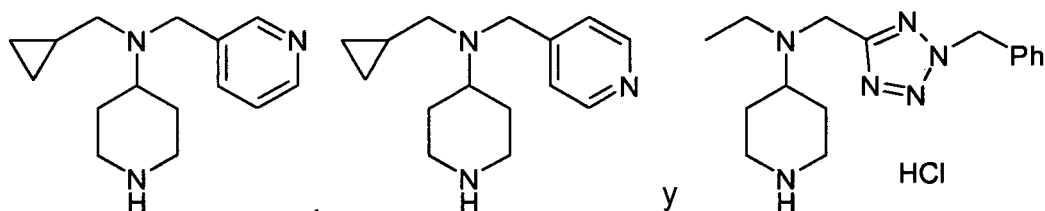
(ii) un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de depresión o dolor.

En otra realización, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición de que se excluya los compuestos



En la presente memoria descriptiva, la expresión “alquilo C₂-C₁₀” se refiere a un radical hidrocarburo, saturado, monovalente, sin sustituir, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “alqueno C₂-C₁₀” se refiere a un radical hidrocarburo, insaturado, monovalente, sin sustituir, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un (y preferentemente sólo uno) doble enlace carbono-carbono.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “cicloalquilo C₃-C₈” se refiere a un radical hidrocarburo, saturado, monovalente, sin sustituir, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “cicloalqueno C₃-C₈” se refiere a un radical hidrocarburo, saturado, monovalente, sin sustituir, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “cicloalquilalquilo C₄-C₁₀” se refiere a un radical hidrocarburo, insaturado, monovalente, sin sustituir, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, unido al punto de sustitución por medio de un radical hidrocarburo, saturado, divalente, sin sustituir, de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos 1 átomo de carbono.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “cicloalquenilalquilo C₄-C₁₀” se refiere a un radical hidrocarburo, insaturado, monovalente, sin sustituir, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 9 átomos de carbono y que contiene un doble enlace carbono-carbono, unido al punto de sustitución por medio de un radical hidrocarburo, saturado, divalente, sin sustituir, de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos 1 átomo de carbono.

En la presente memoria descriptiva, el término “halo” o “halógeno” se refiere a F, Cl, Br o I.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “alquiltio C₁-C₄” se refiere un radical hidrocarburo, saturado, monovalente, sin sustituir, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, unido a los puntos de sustitución por un átomo de S.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “alcoxi C₁-C₄” se refiere a un radical hidrocarburo, saturado, monovalente, sin sustituir, de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, unido al punto de sustitución por un átomo de O.

ES 2 345 261 T3

En la presente memoria descriptiva, la expresión “grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros” se refiere a un grupo aromático, monocíclico, con un total de 5 ó 6 átomos en el anillo en el que cada uno de 1 a 4 de estos átomos se seleccionan independientemente entre N, O y S. Los grupos preferidos tienen 1 ó 2 átomos en el anillo, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S. Los grupos heteroaromáticos monocíclicos de 5 miembros adecuados incluyen pirrolilo (también denominado azolilo), furanilo, tienilo, pirazolilo (también denominado 1H-pirazolilo y 1,2-diazolilo), imidazolilo, oxazolilo (también denominado 1,3-oxazolilo), isoxazolilo (también denominado 1,2-oxazolilo), tiazolilo (también denominado 1,3-tiazolilo), isotiazolilo (también denominado 1,2-tiazolilo), triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo y tiatriazolilo. Los grupos heteroaromáticos monocíclicos de 6 miembros adecuados incluyen piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

“Pirrolilo”, como se usa en el presente documento, incluye pirrol-2-ilo y pirrol-3-ilo.

“Furanilo”, como se usa en el presente documento, incluye furan-2-ilo y furan-3-ilo.

“Tienilo”, como se usa en el presente documento, incluye tien-2-ilo y tien-3-ilo.

“Pirazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo.

“Imidazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo e imidazol-5-ilo.

“Oxazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo.

“Isoxazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo e isoxazol-5-ilo.

“Tiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo.

“Isotiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo e isotiazol-5-ilo.

“Triazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo y 1,2,4-triazol-5-ilo.

“Oxadiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo y 1,3,4-oxadiazol-2-ilo.

“Tiadiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo (también denominado furazan-3-ilo) y 1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

“Tetrazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye tetrazol-1-ilo y tetrazol-5-ilo.

“Oxatriazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3,4-oxatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-oxatriazol-4-ilo.

“Tiatriazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3,4-tiatriazol-5-ilo y 1,2,3,5-tiatriazol-4-ilo.

“Piridinilo”, como se usa en el presente documento, incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

“Pirimidilo”, como se usa en el presente documento, incluye pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, pirimid-5-ilo y pirimid-6-ilo.

“Piridazinilo”, como se usa en el presente documento, incluye piridazin-3-ilo y piridazin-4-ilo.

“Pirazinilo”, como se usa en el presente documento, incluye pirazin-2-ilo y pirazin-3-ilo.

“Triazinilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,3-triazin-4-ilo y 1,2,3-triazin-5-ilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros” se refiere a un grupo aromático, bicíclico, condensado, con un total de 8, 9 ó 10 átomos en el sistema de anillos, en el que cada uno de 1 a 4 de estos átomos se selecciona independientemente entre N, O y S. Los grupos preferidos tienen de 1 a 3 átomos en el sistema de anillos, cada uno de los cuales se selecciona independientemente entre N, O y S. Los grupos heteroaromáticos bicíclicos de 8 miembros adecuados incluyen imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]tienilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo y tieno[2,3-d]imidazolilo. Los grupos heteroaromáticos bicíclicos de 9 miembros adecuados incluyen indolilo, isoindolilo, benzofuranilo (también llamado benzo[b]furanilo), isobenzofuranilo (también llamado benzo[c]furanilo), benzotienilo (también llamado benzo[b]tienilo), isobenzotienilo (también llamado benzo[c]tienilo), indazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo e imidazo[1,2-a]piridina. Los grupos heteroaromáticos bicíclicos de 10 miembros adecuados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,5-naftiridilo, 1,6-naftiridilo, 1,7-naftiridilo y 1,8-naftiridilo.

ES 2 345 261 T3

“Imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-3-ilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo e imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilo.

5 “Tieno[3,2-b]tienilo”, como se usa en el presente documento, incluye tieno[3,2-b]tien-2-ilo, tieno[3,2-b]tien-3-ilo, tieno[3,2-b]tien-5-ilo y tieno[3,2-b]tien-6-ilo.

“Tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-d][1,3]tiazol-2-ilo, tieno [2,3-d][1,3]tiazol-5-ilo y tieno[2,3-d][1,3]tiazol-6-ilo.

10 “Tieno[2,3-d]imidazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-d]imidazol-2-ilo, tieno[2,3-d]imidazol-4-ilo y tieno[2,3-d]imidazol-5-ilo.

“Indolilo”, como se usa en el presente documento, incluye indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-4-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo e indol-7-ilo.

15 “Isoindolilo”, como se usa en el presente documento, incluye isoindol-1-ilo, isoindol-2-ilo, isoindol-3-ilo, isoindol-4-ilo, isoindol-5-ilo, isoindol-6-ilo e isoindol-7-ilo.

20 “Benzofuranilo”, como se usa en el presente documento, incluye benzofuran-2-ilo, benzofuran-3-ilo, benzofuran-4-ilo, benzofuran-5-ilo, benzofuran-6-ilo y benzofuran-7-ilo.

“Isobenzofuranilo”, como se usa en el presente documento, incluye isobenzofuran-1-ilo, isobenzofuran-3-ilo, isobenzofuran-4-ilo, isobenzofuran-5-ilo, isobenzofuran-6-ilo e isobenzofuran-7-ilo.

25 “Benzotienilo”, como se usa en el presente documento, incluye benzotien-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-4-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-6-ilo y benzotien-7-ilo.

“Isobenzotienilo”, como se usa en el presente documento, incluye isobenzotien-1-ilo, isobenzotien-3-ilo, isobenzotien-4-ilo, isobenzotien-5-ilo, isobenzotien-6-ilo e isobenzotien-7-ilo.

30 “Indazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, indazol-4-ilo, indazol-5-ilo, indazol-6-ilo e indazol-7-ilo.

35 “Benzoimidazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye benzoimidazol-1-ilo, benzoimidazol-2-ilo, benzoimidazol-4-ilo, benzoimidazol-5-ilo, benzoimidazol-6-ilo y benzoimidazol-7-ilo.

“1,3-Benzoxazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,3-benzoxazol-2-ilo, 1,3-benzoxazol-4-ilo, 1,3-benzoxazol-5-ilo, 1,3-benzoxazol-6-ilo y 1,3-benzoxazol-7-ilo.

40 “1,2-Benzoisoxazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2-benzoisoxazol-3-ilo, 1,2-benzoisoxazol-4-ilo, 1,2-benzoisoxazol-5-ilo, 1,2-benzoisoxazol-6-ilo y 1,2-benzoisoxazol-7-ilo.

“2,1-Benzoisoxazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 2,1-benzoisoxazol-3-ilo, 2,1-benzoisoxazol-4-ilo, 2,1-benzoisoxazol-5-ilo, 2,1-benzoisoxazol-6-ilo y 2,1-benzoisoxazol-7-ilo.

45 “1,3-Benzotiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,3-benzotiazol-2-ilo, 1,3-benzotiazol-4-ilo, 1,3-benzotiazol-5-ilo, 1,3-benzotiazol-6-ilo y 1,3-benzotiazol-7-ilo.

50 “1,2-Benzoisotiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2-benzoisotiazol-3-ilo, 1,2-benzoisotiazol-4-ilo, 1,2-benzoisotiazol-5-ilo, 1,2-benzoisotiazol-6-ilo y 1,2-benzoisotiazol-7-ilo.

“2,1-Benzoisotiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 2,1-benzoisotiazol-3-ilo, 2,1-benzoisotiazol-4-ilo, 2,1-benzoisotiazol-5-ilo, 2,1-benzoisotiazol-6-ilo y 2,1-benzoisotiazol-7-ilo.

55 “Benzotriazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye benzotriazol-1-ilo, benzotriazol-4-ilo, benzotriazol-5-ilo, benzotriazol-6-ilo y benzotriazol-7-ilo.

“1,2,3-Benzoxadiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-benzoxadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzoxadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzoxadiazol-7-ilo.

60 “2,1,3-Benzoxadiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzoxadiazol-7-ilo.

65 “1,2,3-Benzotiadiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-6-ilo y 1,2,3-benzotiadiazol-7-ilo.

“2,1,3-Benzotiadiazolilo”, como se usa en el presente documento, incluye 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-6-ilo y 2,1,3-benzotiadiazol-7-ilo.

ES 2 345 261 T3

“Tienopiridinilo”, como se usa en el presente documento, incluye tieno[2,3-b]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo y tieno [3,2-b]piridinilo.

“Purinilo”, como se usa en el presente documento, incluye purin-2-ilo, purin-6-ilo, purin-7-ilo y purin-8-ilo.

“Imidazo[1,2-a]piridinilo”, como se usa en el presente documento, incluye imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-4-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-5-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-7-ilo.

“Quinolinilo”, como se usa en el presente documento, incluye quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo y quinolin-8-ilo.

“Isoquinolinilo”, como se usa en el presente documento, incluye isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, isoquinolin-5-ilo, isoquinolin-6-ilo, isoquinolin-7-ilo e isoquinolin-8-ilo.

“Cinolinilo”, como se usa en el presente documento, incluye cinolin-3-ilo, cinolin-4-ilo, cinolin-5-ilo, cinolin-6-ilo, cinolin-7-ilo y cinolin-8-ilo.

“Quinazolinilo”, como se usa en el presente documento, incluye quinazolin-2-ilo, quinazolin-4-ilo, quinazolin-5-ilo, quinazolin-6-ilo, quinazolin-7-ilo y quinazolin-8-ilo.

“1,4-Naftiridilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,4-naftirid-2-ilo, 1,4-naftirid-3-ilo, 1,4-naftirid-5-ilo, 1,4-naftirid-6-ilo, 1,4-naftirid-7-ilo y 1,4-naftirid-8-ilo.

“1,5-Naftiridilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,5-naftirid-2-ilo, 1,5-naftirid-3-ilo, 1,5-naftirid-4-ilo, 1,5-naftirid-6-ilo, 1,5-naftirid-7-ilo y 1,5-naftirid-8-ilo.

“1,6-Naftiridilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,6-naftirid-2-ilo, 1,6-naftirid-3-ilo, 1,6-naftirid-4-ilo, 1,6-naftirid-5-ilo, 1,6-naftirid-7-ilo y 1,6-naftirid-8-ilo.

“1,7-Naftiridilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,7-naftirid-2-ilo, 1,7-naftirid-3-ilo, 1,7-naftirid-4-ilo, 1,7-naftirid-5-ilo, 1,7-naftirid-6-ilo y 1,7-naftirid-8-ilo.

“1,8-Naftiridilo”, como se usa en el presente documento, incluye 1,8-naftirid-2-ilo, 1,8-naftirid-3-ilo, 1,8-naftirid-4-ilo, 1,8-naftirid-5-ilo, 1,8-naftirid-6-ilo y 1,8-naftirid-7-ilo.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto de fórmula (I) toma su significado habitual e incluye cualquier sal de adición de ácidos de un compuesto de fórmula (I), incluyendo sales formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico o fosfórico) o con ácidos orgánicos, tales como ácidos orgánicos carboxílicos (por ejemplo, ácido fumárico, pirúvico, lactobiónico, glicólico, oxálico, maleico, hidroximaleico, málico, cítrico, succínico, salicílico, o-acetoxibenzoico o tartárico) o ácidos orgánicos sulfónicos (por ejemplo, ácido tolueno-p-sulfónico, bisetanosulfónico o metanosulfónico). Se prefieren las sales diclorhidrato, fumarato, succinato y tartrato. La sal L-tartrato es la más preferida.

En la presente memoria descriptiva, la expresión “tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia” incluye tratamiento terapéutico curativo y profiláctico.

En las definiciones anteriores, los términos similares que especifican números diferentes de átomos de C toman un significado análogo.

En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que n sea 1.

Cuando n es 2 ó 3, cada una de las dos o tres veces que R2 está presente, se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁-C₄.

En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R2 sea H.

En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R3 sea H.

En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R4 sea H.

En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R5 sea H.

En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R1 sea alquilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₈, en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- y en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un radical hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) o alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es alquilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-

ES 2 345 261 T3

C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₈, en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- y en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o con un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi. Más preferentemente, R1 es alquilo C₂-C₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o con un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi), alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₈ (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical hidroxilo), en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O-. Los grupos alquilo C₂-C₆ adecuados (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi) incluyen, por ejemplo, etilo, 2-cianoetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-trifluorometoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, n-propilo, isopropilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-cianopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, n-butilo, isobutilo, 4-metoxibutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, 2-ciano-2-metilpropilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 3-hidroxio-3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo, 1-etilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y 2-metilpentilo. Los grupos alqueno C₂-C₆ adecuados incluyen, por ejemplo, 2-metil-2-propeno. Los grupos cicloalquilo C₃-C₆ adecuados en los que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- incluyen, por ejemplo, ciclopentilo y tetrahidro-2H-piran-4-ilo. Los grupos cicloalquilalquilo C₄-C₈ adecuados (opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno o un radical hidroxilo) en los que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- incluyen, por ejemplo, cicloheptilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, ciclopentilmetilo, hidroxociclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo y fluorociclopropilmetilo.

Como alternativa, en todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R1 sea un grupo alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es un grupo alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es un grupo alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor). Más preferentemente, R1 es alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi. Aún más preferentemente, R1 es alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor o un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi. Aún más preferentemente, R1 se selecciona entre etilo, 2-cianoetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-trifluorometoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, n-propilo, isopropilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-cianopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, 4-metoxibutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, 2-ciano-2-metilpropilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 3-hidroxio-3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo, 1-etilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo y 2-metilpentilo. Aún más preferentemente, R1 se selecciona entre n-propilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, 3-metilbutilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-cianopropilo, 4-metoxibutilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, 2-ciano-2-metilpropilo, 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo y 3-ciano-3-metilbutilo. Más preferentemente, R1 se selecciona entre n-propilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo y 3-metilbutilo.

Como alternativa, en todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R1 sea un grupo alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es un grupo alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es un grupo alqueno C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor). Más preferentemente R1 es alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi. Aún más preferentemente, R1 es alqueno C₂-C₆. Aún más preferentemente, R1 es 2-metil-2-propeno.

Como alternativa, en todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R1 sea un grupo cicloalquilo C₃-C₈, en el que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S- y en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es un grupo cicloalquilo C₃-C₈, en el que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S-. Más preferentemente, R1 es un grupo cicloalquilo C₄-C₆, en el que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S-. Aún más preferentemente, R1 es ciclopentilo o tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

Como alternativa, en todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R1 sea un grupo cicloalqueno C₃-C₈ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno).

ES 2 345 261 T3

Como alternativa, en todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R1 sea un grupo cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, en el que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S- y en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es un grupo cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, en el que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S- y en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno). Más preferentemente, R1 es un grupo cicloalquilalquilo C₄-C₈ (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical hidroxilo) en el que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O-. Aún más preferentemente, R1 es cicloheptilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidro-2H-pirano-4-ilmetilo, ciclopentilmetilo, hidroxiciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo o fluorociclopropilmetilo. Más preferentemente, R1 es ciclopropilmetilo.

Como alternativa, en todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que R1 sea un grupo cicloalquilalquilo C₄-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno).

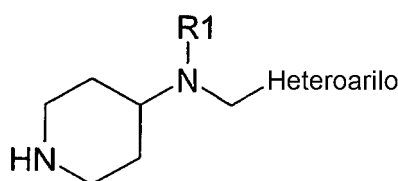
En todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que el heteroarilo sea un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y/o con 1 sustituyente seleccionado entre piridinilo, pirazolilo, fenilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo), bencilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) y fenoxi (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Más preferentemente, el heteroarilo es un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros sustituido con 1 ó 2 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Aún más preferentemente, el heteroarilo es un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Aún más preferentemente, el heteroarilo es un grupo furanilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo o piridinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₂ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Más preferentemente, el heteroarilo se selecciona entre furan-2-ilo, 2-metilfuran-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 3-metiltien-2-ilo, 2,5-diclorotien-3-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 4-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metil-4-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metoxi-4-cloro-1,3-tiazol-5-ilo y 6-metilpiridin-2-ilo.

Como alternativa, en todas las realizaciones de la presente invención, se prefiere que el heteroarilo sea un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Más preferentemente, el heteroarilo es un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Aún más preferentemente, el heteroarilo es un grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo (también denominado benzo[b]furanilo), isobenzofuranilo (también denominado benzo[c]furanilo), benzotienilo (también denominado benzo[b]tienilo), iso-benzotienilo (también denominado benzo[c]tienilo), indazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotriazolilo, 2,1,3-benzotriazolilo, tienopiridilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, 1,4-naftiridilo, 1,5-naftiridilo, 1,6-naftiridilo, 1,7-naftiridilo o 1,8-naftiridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Aún más preferentemente, el heteroarilo es un grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo,

ES 2 345 261 T3

indolilo, benzofuranilo (también denominado benzo[b]furanilo), benzotienilo (también denominado benzo[b]tienilo), 1,3-benzotiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo. Más preferentemente, el heteroarilo se selecciona entre 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, 1-metil-1H-indol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-7-ilo, 3-metilbenzotien-2-ilo, 3-clorobenzotien-2-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo o isoquinolin-4-ilo.

Un subgrupo (Grupo A) de nuevos compuestos preferidos de la presente invención se representa por la fórmula (Ia)



(Ia)

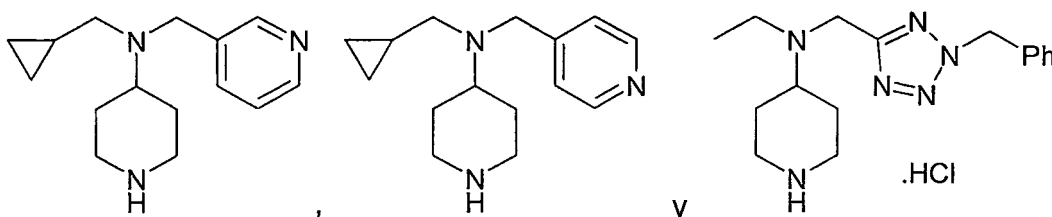
en la que

R1 es alquilo C₂-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀ o cicloalquenalquilo C₄-C₁₀ en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S- y en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno); y

Heteroarilo es

- (i) un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y/o con 1 sustituyente seleccionado entre piridinilo, pirazolilo, fenilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) y fenoxi (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo, o
- (ii) un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que se excluyan los compuestos



ES 2 345 261 T3

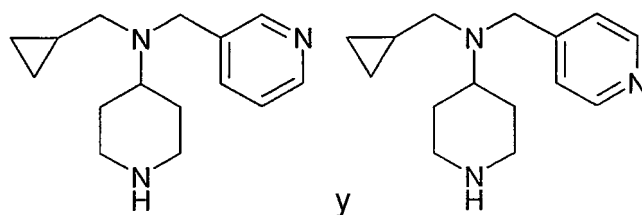
Un subgrupo (Grupo B) de nuevos compuestos más preferidos de la presente invención son los de fórmula (Ia) anterior en la que:

R1 es alquilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₈, en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- y en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un radical hidroxilo, ciano, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) o alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno); y

Heteroarilo es

- (i) un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo; o
- (ii) un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que se excluyan los compuestos



Un subgrupo (Grupo C) de nuevos compuestos de la presente invención todavía más preferidos son los de fórmula (Ia) anterior en la que:

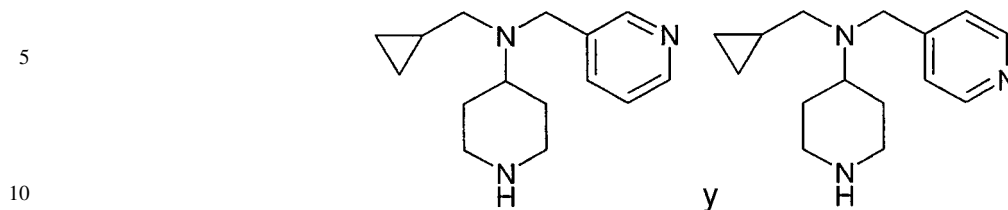
R1 es alquilo C₂-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₇, en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi; y

Heteroarilo es

- (i) un grupo pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo; o
- (ii) un grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo (también denominado benzo[b]furanilo), isobenzofuranilo (también denominado benzo[c]furanilo), benzotienilo (también denominado benzo[b]tienilo), isobenzotienilo (también denominado benzo[c]tienilo), indazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, 1,4-naftiridilo, 1,5-naftiridilo, 1,6-naftiridilo, 1,7-naftiridilo o 1,8-naftiridilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo;

ES 2 345 261 T3

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con la condición de que se excluyan los compuestos



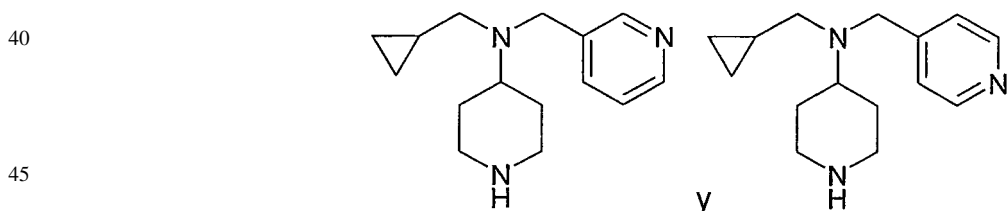
15 Un subgrupo (Grupo D) de nuevos compuestos de la presente invención todavía más preferidos son los de la fórmula (Ia) anterior en la que:

18 R1 es alquilo C₂-C₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno o un radical hidroxilo, ciano, metiltio, metoxi, trifluorometoxi, etoxi o isopropoxi), alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilalquilo C₄-C₈ (opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno o un radical hidroxilo), en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O-; y

Heteroarilo es

- 25 (i) un grupo furanilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₂ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₂ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo; o
- 30 (ii) un grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, indolilo, benzofuranilo (también denominado benzo[b]furanilo), benzotienilo (también denominado benzo[b]tienilo), 1,3-benzotiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halo, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que se excluyan los compuestos



50 Un subgrupo (Grupo E) de nuevos compuestos de la presente invención todavía más preferidos son los de la fórmula (Ia) anterior en la que:

55 R1 es etilo, 2-cianoetilo, 2-hidroxietilo, 2-metoxietilo, 2-trifluorometoxietilo, 2-metiltioetilo, 2-etoxietilo, 2-isopropoxietilo, 2,2,2-trifluoroetilo, n-propilo, isopropilo, 3-metoxipropilo, 3-hidroxipropilo, 3-cianopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, n-butilo, isobutilo, 4-metoxibutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 2-metoxi-2-metilpropilo, 2-hidroxio-2-metilpropilo, 2-ciano-2-metilpropilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 3-ciano-3-metilbutilo, 3-hidroxio-3-metilbutilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetil-3-hidroxipropilo, 1-etilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 2-metilpentilo, 2-metil-2-propenilo, ciclopentilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, cicloheptilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, ciclopentilmetilo, hidroxiciclopentilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo o fluorociclopilmetilo; y

Heteroarilo es

- 65 (i) un grupo furan-2-ilo, 2-metilfuran-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, 3-metiltien-2-ilo, 2,5-diclorotien-3-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-4-ilo, 4-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metil-4-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metoxi-4-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 6-metilpiridin-2-ilo; o

ES 2 345 261 T3

- (ii) un grupo 6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, 1-metil-1H-indol-2-ilo, benzofuran-2-ilo, benzotien-3-ilo, benzotien-5-ilo, benzotien-7-ilo, 3-metilbenzotien-2-ilo, 3-clorobenzotien-2-ilo, 1,3-benzotiazol-2-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-8-ilo, isoquinolin-1-ilo, isoquinolin-3-ilo o isoquinolin-4-ilo;

5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen:

10

N-(2-Metilpropil)-N-{[3-metiltien-2-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[3-metil-1-benzotien-2-il]metil}piperidin-4-amina,

15

N-(2-Metilpropil)-N-{[benzotien-3-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[tienil-2-il]metil}piperidin-4-amina,

20

N-(2-Metilpropil)-N-{[tienil-3-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[furan-2-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[6-metilpiridin-2-il]metil}piperidin-4-amina,

25

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1-benzotien-7-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(quinolin-3-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(quinolin-4-il]metil}piperidin-4-amina,

30

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1,3-benzotiazol-2-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il]metil}piperidin-4-amina,

35

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1-benzotien-5-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1-metil-1H-indol-2-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(isoquinolin-4-il]metil}piperidin-4-amina,

40

N-(2-Metilpropil)-N-{[(quinolin-8-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1,3-tiazol-4-il]metil}piperidin-4-amina,

45

N-(2-Metilpropil)-N-{[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(quinolin-2-il]metil}piperidin-4-amina,

50

N-(2-Metilpropil)-N-{[(2,5-diclorotien-3-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il]metil}piperidin-4-amina,

55

N-(2-Metilpropil)-N-{[(3-cloro-1-benzotien-2-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(isoquinolin-1-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(isoquinolin-3-il]metil}piperidin-4-amina,

60

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]metil}piperidin-4-amina,

65

N-(2-Metilpropil)-N-{[(2-metilfuran-3-il]metil}piperidin-4-amina,

N-(2-Metilpropil)-N-{[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il]metil}piperidin-4-amina,

ES 2 345 261 T3

N-(2-Metilpropil)-N-[[2-metoxi-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

N-(2-Metilpropil)-N-[[2-metil-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina,

5 N-(Ciclopropilmetil)-N-[[2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina,

N-(Ciclopropilmetil)-N-[[4-cloro-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

10 N-(Ciclopropilmetil)-N-[[4-cloro-2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina,

N-(3-Metilbutil)-N-[[benzofuran-2-il)metil]piperidin-4-amina,

N-(3-Metilbutil)-N-[[1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina,

15 N-(2-Metilpropil)-N-[[4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina y

N-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-N-[[2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

20 Se apreciará que ciertos compuestos de fórmula I pueden poseer uno o más centros quirales. Cuando una fórmula estructural no especifica la estereoquímica en uno o más centros quirales, incluye todos los estereoisómeros posibles y todas las mezclas de estereoisómeros posibles (incluyendo, pero sin limitación, mezclas racémicas) que puede producirse a partir de estereoisómeros en cada uno de los uno o más centros quirales.

25 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben la captación de uno o más de los neurotransmisores de monoamina serotonina, dopamina y norepinefrina.

30 Teniendo en cuenta estas propiedades, los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente aceptables están indicados para su uso en el tratamiento de trastornos que están causados por, o ligados a, una neurotransmisión disminuida de una o más de estas monoaminas.

35 Un grupo preferido de compuestos de la presente invención inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y norepinefrina sobre dopamina. Preferentemente dicho grupo de compuestos de la presente invención inhibe selectivamente los transportadores de serotonina y norepinefrina en relación al transportador de dopamina por un factor de al menos cinco, e incluso más preferentemente por un factor de al menos diez. Los compuestos de la presente invención con este perfil farmacológico son particularmente útiles para el tratamiento de depresión, trastornos de la alimentación (incluyendo bulimia y anorexia nerviosa), trastornos inflamatorios del intestino, trastornos funcionales del intestino, dispepsia, enfermedad de Crohn, ileitis, enfermedad isquémica del intestino, colitis ulcerosa, reflujo gastroesofágico para trastornos funcionales del intestino, síndrome del intestino irritable, obesidad, cistitis intersticial, síndrome uretral, trastornos de motilidad gástrica, abuso de sustancias (incluyendo alcoholismo, abuso del tabaco, síntomas causados por la abstinencia o abstinencia parcial del uso del tabaco o nicotina y adicción a las drogas incluyendo abuso de cocaína), dolor (incluyendo dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor no inflamatorio no neuropático, dolor persistente, dolor persistente de origen inflamatorio y/o neuropático, cefalea y migraña), incontinencia (incluyendo incontinencia urinaria por estrés y tenesmo urinario), demencia de envejecimiento, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención (incluyendo trastorno hiperactivo de déficit de atención), ansiedad, fobia social, trastornos de comportamiento alterado, trastornos del control de impulsos, trastorno límite de la personalidad, síndrome de fatiga crónica, trastornos de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, trastornos cardiovasculares, sofoco o bochorno, emesis, trastornos del sueño, trastornos cognitivos, trastornos psicóticos, trauma cerebral, síndrome premenstrual o síndrome lúteo tardío, disfunción sexual (incluyendo eyaculación precoz y disfunción eréctil), autismo, mutismo y tricotilomanía. Son más particularmente útiles para el tratamiento de depresión, incontinencia (particularmente incontinencia urinaria por estrés) y dolor (particularmente dolor persistente). Son más particularmente útiles para el tratamiento de dolor persistente.

55 Para propósitos clínicos, el dolor puede dividirse en dos categorías: dolor agudo y dolor persistente. El dolor agudo se provoca por estimulación nociva producida por una lesión y/o enfermedad de la piel, estructuras somáticas profundas o vísceras, o una función anómala del músculo o las vísceras que no produce verdadero daño tisular. Por otro lado el dolor persistente puede definirse como el dolor que persiste más allá del ciclo habitual de una enfermedad aguda o un tiempo razonable para que una lesión se cure o que está asociado con un proceso patológico crónico que causa dolor continuo o el dolor recurre a intervalos durante meses o años. Si el dolor aún está presente después de que se hubiera debido alcanzar una curación, se considera dolor persistente. Para el propósito de la presente invención, el dolor persistente puede ser crónico no remitente o recurrente. La diferencia en la definición entre dolor agudo y persistente no es meramente semántica sino que tiene una relevancia clínica importante. Por ejemplo, una simple fractura de la muñeca normalmente sigue siendo dolorosa entre una semana y 10 días. Si el dolor aún está presente más allá del típico ciclo de tratamiento, es probable que el paciente esté desarrollando distrofia simpática refleja, un síndrome de dolor persistente que requiere terapia eficaz inmediata. Una intervención temprana y eficaz potencialmente previene la discapacidad y sufrimientos excesivos, y evita el desarrollo potencial de una afección que se vuelve refractaria a la terapia.

El dolor agudo y persistente difieren en etiología, mecanismos, patofisiología, sintomatología, diagnóstico, terapia y respuestas fisiológicas. A diferencia de la naturaleza transitoria del dolor agudo, el dolor persistente está causado por procesos patológicos crónicos en estructuras somáticas o vísceras, por disfunción prolongada y en ocasiones permanente del sistema nervioso periférico o central, o ambos. También el dolor persistente puede en ocasiones atribuirse a mecanismos psicológicos y/o factores ambientales.

Más específicamente, el dolor persistente puede segmentarse en dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética, dolor neuropático infeccioso asociado con SIDA, síndromes de túnel carpiano no quirúrgicos, neuralgia post-herpética, radiculopatías cervicales, torácicas y lumbosacrales, dolores centrales relacionados con apoplejía, neuralgia del trigémino y síndromes de dolor regional complejo I y II), dolor inflamatorio (por ejemplo, polimialgia, artritis reumatoide y osteoartritis), y dolor crónico no neuropático no inflamatorio (NNNICP) (por ejemplo, síndrome de fatiga crónica, dorsalgia crónica sin radiculopatía, fibromialgia, cefaleas de tipo de tensión crónica, trastornos inflamatorios del intestino, síndrome del intestino irritable, lesiones por hiperextensión cervical, dolor pélvico crónico, trastorno de la articulación temporomandibular (TMJD) y dolor de espalda por cirugía fallida).

Las terapias actuales para dolores persistentes incluyen opiáceos, fármacos tipo barbitúricos tales como tiopentato de sodio y procedimientos quirúrgicos tales como neurectomía, rizotomía, cordotomía y corpectomía.

Otro grupo preferido de compuestos de la presente invención inhibe selectivamente la recaptación de serotonina frente a norepinefrina y dopamina. Preferentemente dicho grupo de compuestos de la presente invención inhibe selectivamente el transportador de serotonina con respecto a los transportadores de norepinefrina y dopamina por un factor de al menos cinco e incluso preferentemente por un factor de al menos diez. Los compuestos de la presente invención con este perfil farmacológico son particularmente útiles para el tratamiento de la depresión.

Otro grupo preferido de compuestos de la presente invención inhiben selectivamente la recaptación de norepinefrina frente a serotonina y dopamina. Preferentemente dicho grupo de compuestos de la presente invención inhibe selectivamente el transportador de la norepinefrina con respecto a los transportadores de serotonina y dopamina por un factor de al menos cinco, e incluso más preferentemente por un factor de al menos diez. Los compuestos de la presente invención con este perfil farmacológico son particularmente útiles para el tratamiento de trastornos adictivos y síndrome de abstinencia, un trastorno de adaptación (incluyendo estado de ánimo deprimido, ansiedad, estado de ánimo mixto de ansiedad y depresión, trastorno de la conducta, y trastorno mixto de la conducta y el estado de ánimo), un trastorno de aprendizaje y mental relacionado con la edad (incluyendo la enfermedad de Alzheimer), adicción al alcohol, alergias (en particular rinitis alérgica), anorexia nerviosa, apatía, asma, un trastorno de déficit de atención (ADD) debido a estados médicos generales, trastorno hiperactivo de déficit de atención (ADHD) (opcionalmente por terapia combinada con estimulantes (por ejemplo, metilfenidato, amfetamina y dextroanfetamina)) incluyendo el tipo de ADHD con predominio de déficit de atención y el tipo de ADHD con predominio de conducta impulsiva e hiperactividad, trastorno bipolar, bulimia nerviosa, síndrome de fatiga crónica, estrés crónico o agudo, trastornos cognitivos (discutidos con más detalle posteriormente pero que incluyen deterioro cognitivo leve (MCI) y deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS)), trastornos de comunicación (incluyendo tartamudeo, trastorno expresivo del lenguaje, trastorno mixto receptivo-expresivo del lenguaje, trastorno fonológico y trastorno de comunicación no especificado de otra forma), trastorno de la conducta, trastorno ciclotímico, demencia del tipo Alzheimer (DAT), depresión (incluyendo depresión adolescente y depresión menor), trastorno distímico, desregulación emocional (incluyendo desregulación emocional asociada con ADHD, trastorno de personalidad límite, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno explosivo intermitente), fibromialgia y otros trastornos somatoformes (incluyendo trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno doloroso, hipocondriasis, trastorno dismórfico corporal, trastorno somatoforme indiferenciado y somatoforme no especificado de otra forma), trastorno de ansiedad generalizada, sofoco o síntomas vasomotores, estados hipotensos incluyendo hipotensión ortostática, trastornos del control de los impulsos (incluyendo trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, ludopatía, tricotilomanía y trastornos de control del impulso no especificado de otra forma), incontinencia (es decir, incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuino, incontinencia mixta y enuresis), un trastorno de inhalación, un trastorno de intoxicación, discapacidades de aprendizaje (incluyendo trastornos del desarrollo del habla y del lenguaje (tales como trastorno del desarrollo de la articulación, trastorno del desarrollo del lenguaje expresivo y trastorno del desarrollo del lenguaje receptivo), trastornos de aprendizaje (tales como trastorno de la lectura, trastorno matemático, trastorno de la expresión escrita y trastorno de aprendizaje no especificado de otra forma) y trastornos de habilidades motoras (tales como el trastorno del desarrollo de la coordinación), manía, migrañas, dolor neuropático, adicción a la nicotina, obesidad (es decir, reducir el peso de pacientes obesos o con sobrepeso), trastornos obsesivos compulsivos y trastornos de espectro relacionado, trastorno negativista desafiante, dolor incluyendo dolor crónico, dolor neuropático y dolor antinociceptivo, trastorno del pánico, enfermedad de Parkinson (en particular para mejorar la disquinesia, oscilaciones, balance, coordinación, depresión y motivación), neuropatía periférica, trastorno de estrés post-traumático, cambio de personalidad debido a una condición médica general (incluyendo tipo lábil, tipo desinhibido, tipo agresivo, tipo apático, tipo paranoica, tipo combinado y tipo no especificado), trastornos generalizados del desarrollo (incluyendo trastorno autista, síndrome de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil y trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra forma), trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de fase lútea tardía), soriasis, trastornos por uso de sustancias psicoactivas, un trastorno psicótico (incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos y esquizofreniformes), trastorno afectivo estacional, un trastorno del sueño (tales como narcolepsia y enuresis), disfunción sexual (definida en más detalle posteriormente), fobia social (incluyendo trastorno de ansiedad social), un trastorno específico del desarrollo, trastorno de la inhibición de la recaptación de serotonina selectiva (SS-RI) (es decir, en el que un paciente no consigue mantener una respuesta satisfactoria a terapia de SSRI después de un

período inicial de respuesta satisfactoria), trastornos de TIC (por ejemplo, enfermedad de Tourette), adición al tabaco y demencia vascular.

La expresión “trastornos cognitivos” (denominada también de diversos modos como “fallo cognitivo”, “insuficiencia cognitiva”, “déficit cognitivo”, “discapacidad cognitiva”, “disfunción cognitiva”, y similares) se refiere a la disfunción, disminución o pérdida de una o más funciones cognitivas, los procedimientos por los cuales se adquiere, retiene y usa el conocimiento. La disfunción cognitiva incluye cambios cognitivos asociados con el envejecimiento (“discapacidad de memoria asociada a la edad”), así como cambios debidos a otras causas. La discapacidad cognitiva se debe más comúnmente a un delirio o demencia, pero también puede ocurrir en asociación con varios otros trastornos neuropsiquiátricos o médicos. Déficits cognitivos más focales se diagnostican usando los criterios desvelados en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición, Revisión del Texto (DSM-IV-TR™, 2000), American Psychiatric Association, Washington, D.C., como trastornos amnésicos (que afectan a la memoria) o trastorno cognitivo no especificado de otra forma (NOS), que incluye disfunción ejecutiva, discapacidad visoespacial o viso-construccional, déficits de atención, desorientación, etc. Estos trastornos cognitivos más focales también tienen una amplia diversidad de causas, algunas de las cuales son de etiología desconocida.

Las disfunciones sexuales en hombres y mujeres tratables con compuestos de la presente invención incluyen las descritos en el capítulo titulado “Trastornos Sexuales y de Identidad de Género” en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta Edición (2000), Revisión del Texto (DSM-IV-TR™), American Psychiatric Association, Washington, D.C. Estas disfunciones sexuales se caracterizan por alteraciones del deseo sexual y cambios psico-sociológicos característicos del ciclo de respuesta sexual, y pueden incluir dolor asociado con el acto sexual. Las disfunciones sexuales incluyen trastornos del deseo sexual (es decir, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno de aversión sexual), trastorno de la excitación sexual (es decir, trastorno de la excitación sexual femenina, trastorno eréctil masculino), trastornos orgásmicos (es decir, trastorno orgásmico femenino, trastorno orgásmico masculino, eyaculación precoz), trastornos de dolor sexual (es decir, dispareunia, vaginismo), disfunción sexual debido a una condición médica general, disfunción sexual inducida por sustancias y disfunción sexual no especificada de otra forma, que incluye trastornos de la función sexual no clasificables en ninguna de las categorías específicas.

Los trastornos de la respuesta sexual pueden ocurrir en una o más de las fases del ciclo de respuesta sexual, que incluye deseo, excitación, orgasmo y resolución.

Los subtipos que indican la aparición, contexto y factores etiológicos asociados con las disfunciones sexuales incluyen tipo permanente, tipo adquirido, tipo generalizado, tipo situacional, debido a factores psicológicos, y debido a factores combinados respectivamente.

La disfunción sexual causada exclusivamente por los efectos fisiológicos de una condición médica general específica se diagnostica como disfunción sexual debido a una condición médica general. La disfunción sexual causada exclusivamente por los efectos fisiológicos de un abuso de drogas, una medicación o exposición a una toxina se diagnostica como disfunción sexual inducida por sustancia. La disfunción sexual debida tanto a una condición médica general como a uso de sustancias se diagnostica como disfunción sexual debida a una condición médica general y disfunción sexual inducida por sustancia. Un diagnóstico primario de disfunción sexual con el subtipo debido a factores combinados se realiza si se juzga que una combinación de factores psicológicos y, o bien una condición médica general o bien una sustancia tiene un papel etiológico, pero ninguna etiología es suficiente para explicar la disfunción. Si el especialista clínico no puede determinar las funciones etiológicas de los factores psicológicos, un estado médico general y uso de sustancias, se diagnostica disfunción sexual no especificada de otra forma.

Los trastornos del deseo sexual listados en el DSM-IV-TR™ incluyen el trastorno del deseo sexual hipoactivo 302.71 y el trastorno de aversión sexual 302.79. Los trastornos de la excitación sexual listados en el DSM-IV-TR™ incluyen el trastorno de la excitación sexual femenina 302.72 y el trastorno eréctil masculino 302.72. Los trastornos orgásmicos listados en el DSM-IV-TR™ incluyen el trastorno orgásmico femenino 302.73 (anteriormente orgasmo femenino inhibido), trastorno orgásmico masculino 302.74 (anteriormente orgasmo masculino inhibido) y eyaculación precoz 302.75. Los trastornos de dolor sexual listados en el DSM-IV-TR™ incluyen dispareunia 302.76 (no debido a un estado médico general) y vaginismo 306.51 (no debido a un estado médico general). La disfunción sexual debida a un estado médico general incluye varios subtipos. El código y término de diagnóstico para una disfunción sexual debida a un estado médico general listado en el DSM-IV-TR™ se selecciona basándose en la disfunción sexual predominante e incluye:

625.8 Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo Femenino Debido a... [Indicar el Estado médico General]. Esta expresión se usa si, en una mujer, el deseo sexual ausente o deficiente es la característica predominante;

608.89 Trastorno del Deseo Sexual Hipoactivo Masculino Debido a... [Indicar el Estado médico General]. Esta expresión se usa si, en un hombre, el deseo sexual ausente o deficiente es la característica predominante;

607.84 Trastorno Eréctil Masculino Debido a... [Indicar el Estado médico General]. Esta expresión se usa si la disfunción eréctil masculina es la característica predominante;

625.0 Dispareunia Femenina Debido a... [Indicar el Estado médico General]. Esta expresión se usa si, en una mujer, el dolor relacionado con el coito es la característica predominante;

ES 2 345 261 T3

608.89 Dispareunia Masculina Debida a... [*Indicar el Estado médico General*]. Esta expresión se usa si, en un hombre, el dolor asociado con el coito es la característica predominante;

625.8 Otra Disfunción Sexual Femenina Debido a... [*Indicar el Estado médico General*]. Esta expresión se usa si, en una mujer, alguna otra característica es la predominante (por ejemplo, trastorno orgásmico) o ninguna característica predomina;

608.89 Otra Disfunción Sexual Masculina Debido a... [*Indicar el Estado médico General*]. Esta expresión se usa si, en un hombre, alguna otra característica es la predominante (por ejemplo, trastorno orgásmico) o ninguna característica predomina.

Los especificadores de la disfunción sexual inducida por sustancia se seleccionan basándose en la disfunción sexual predominante, e incluyen:

Con Deseo Disminuido. Este especificador se usa si el deseo sexual deficiente o ausente es la característica predominante;

Con Excitación Disminuida. Este especificador se usa si la excitación sexual disminuida (por ejemplo, disfunción eréctil, lubricación deficiente) es la característica predominante;

Con Alteración del Orgasmo. Este especificador se usa si la alteración del orgasmo es la característica predominante;

Con Dolor Sexual. Este especificador se usa si el dolor asociado con el coito es la característica predominante.

Las Disfunciones Sexuales Inducidas por Sustancia usualmente tienen su aparición durante la intoxicación por una sustancia, y esto se indica señalando con aparición durante intoxicación. La Disfunción Sexual Inducida por Sustancia puede ocurrir en asociación con intoxicación con las siguientes clases de sustancias: alcohol; anfetamina y sustancias relacionadas; cocaína; opiáceos, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos; y otras sustancias o sustancias desconocidas. Se ha descrito que la intoxicación aguda con o el abuso crónico o dependencia de sustancias de abuso disminuye el interés sexual y causa problemas de excitación en ambos sexos. Una disminución en el interés sexual, trastornos de la excitación y trastornos orgásmicos pueden también producirse por medicaciones prescritas incluyendo antihipertensivos, antagonistas de receptor H2 de histamina, antidepresivos (especialmente inhibidores de la recaptación de la serotonina selectivos), neurolépticos, ansiolíticos, esteroides anabólicos y antiepilépticos. Se ha descrito orgasmo doloroso con flufenazina, tiordazina y amoxapina. Se ha descrito priapismo con uso de clorpromazina, trazodona y clozapina y después de inyecciones en el pene de papaverina o prostaglandina. Los medicamentos tales como agentes antihipertensivos o esteroides anabólicos también pueden promover estados de ánimo deprimidos o irritables además de la disfunción sexual y puede certificarse un diagnóstico adicional de trastorno de estado de ánimo inducido por sustancia. La experiencia clínica actual sugiere firmemente que la disfunción sexual inducida por sustancia es usualmente generalizada (es decir, no se limita a ciertos tipos de estimulación, situaciones o parejas).

Una última categoría listada en el DSM-IV-TR™ es la Disfunción Sexual 302.70. No Especificada de Otra Forma. Esta categoría incluye disfunciones sexuales que no cumplen los criterios de ninguna disfunción sexual específica.

Otro grupo preferido de compuestos de la presente invención inhibe la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina. Los compuestos de la presente invención con este perfil farmacológico son particularmente útiles para el tratamiento de una diversidad de estados tales como depresión, obesidad, trastornos compulsivos (incluyendo bulimia, trastorno obsesivo compulsivo, adicción a las drogas incluyendo abuso de cocaína y adicción al alcohol), hipertensión, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria, trastorno hiperactivo de déficit de atención (ADHD), disfunción sexual, enfermedad de Parkinson, ansiedad, síndrome de fatiga crónica, trastornos del pánico, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos gastrointestinales, cefalea, trastornos cardiovasculares, epilepsia, tabaquismo, dolor incluyendo dolor crónico, incontinencia urinaria, emesis y trastornos del sueño. Son más particularmente útiles para el tratamiento de la depresión, dolor crónico, tabaquismo y obesidad.

Por consiguiente, como se indica anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. En particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un inhibidor de la captación de uno o más de los neurotransmisores monoamínicos serotonina, dopamina y norepinefrina.

En el contexto de la presente memoria descriptiva los términos “tratar” y “tratamiento” incluyen el tratamiento profiláctico así como el tratamiento curativo.

Como se indica anteriormente, en otra realización alternativa, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir la captación de una o más monoaminas seleccionadas de serotonina, dopamina y norepinefrina. En particular, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del

ES 2 345 261 T3

mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno que está causado por o unido a la neurotransmisión disminuida de una o más monoaminas seleccionadas de serotonina, dopamina y norepinefrina. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central y/o periférico.

5 Los compuestos pueden administrarse por diversas vías y se emplean usualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Por consiguiente, como se indica anteriormente, en una realización más, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Dichas composiciones pueden prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y normalmente comprenden al menos un compuesto activo en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En la preparación de las composiciones de la presente invención, el principio activo usualmente se mezclará con un vehículo o se diluirá mediante un vehículo, y/o se incluirá dentro de un vehículo que puede, por ejemplo, estar en forma de cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente.

15 Las composiciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener coadyuvantes tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores y/o agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, saporíferos y/o uno o más compuestos activos adicionales. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, prolongada o retardada del principio activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica.

20 Las composiciones se formulan preferentemente en una forma farmacéutica individual, conteniendo cada dosis desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 500 mg del principio activo.

25 En el contexto de la presente especificación, la expresión “forma farmacéutica individual” se refiere a unidades físicamente separadas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de uno o más compuestos de la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por técnicas de química orgánica convencionales. Cuando R3 es H, dos posibles síntesis convencionales en tres etapas se resumen en el Esquema 1. En los esquemas que se muestran a continuación, n, R1, R2, R3, R4, R5 y Heteroarilo tienen los significados atribuidos a ellos anteriormente. Se define una notación adicional usada en el contexto de cada esquema.

35

(Esquema pasa a página siguiente)

40

45

50

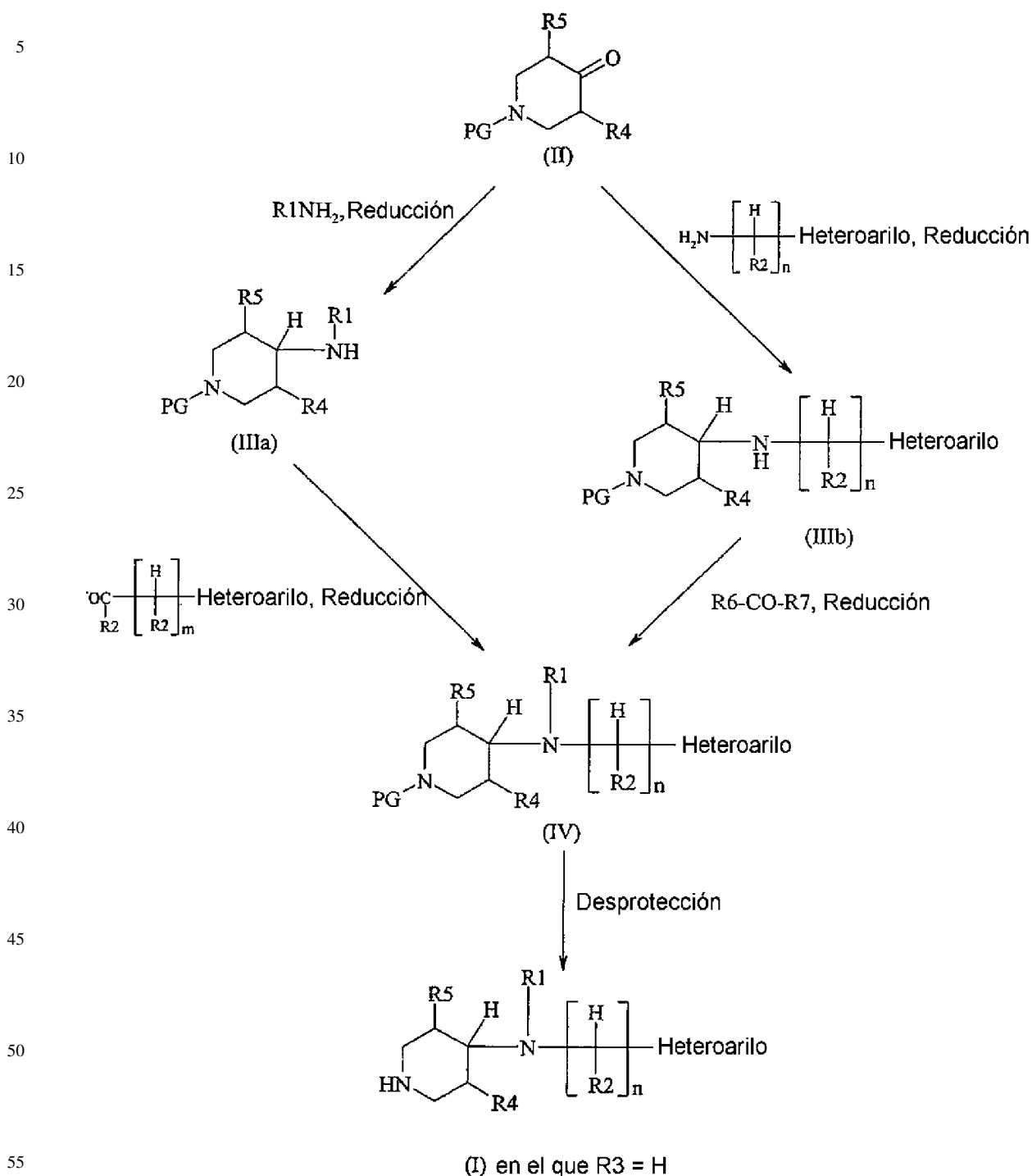
55

60

65

ES 2 345 261 T3

Esquema 1



60 PG se refiere a un grupo protector de nitrógeno, cuyos ejemplos adecuados serán bien conocidos por los expertos en la materia al igual que los procedimientos para su retirada. Además, en el bien conocido texto "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene y Peter G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, pp. 494-653 está contenida información adicional sobre grupos protectores de N adecuados. Un grupo protector de N preferido es el grupo t-butiloxicarbonilo (BOC).

65 R6 y R7 se eligen de tal manera que R6-CH-R7 = R1.

m = 0, 1 ó 2.

ES 2 345 261 T3

Por lo tanto, una 4-piperidona N-protegida (II) se somete a aminación reductora con una amina para proporcionar una 4-amino-piperidina secundaria (IIIa) o (IIIb). Después, la 4-amino-piperidina secundaria (IIIa) o (IIIb) se somete a una segunda aminación reductora con un aldehído o cetona, proporcionando un compuesto de fórmula (IV) que es un compuesto N-protegido de fórmula (I). Las condiciones adecuadas para realizar aminaciones reductoras se conocerán bien por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden proporcionarse condiciones reductoras por hidrogenación a presión reducida en presencia de un catalizador de Pd/C en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol). Como alternativa, pueden proporcionarse condiciones de reducción adecuadas mediante el uso del reactivo triacetoxiborohidruro sódico, opcionalmente en presencia de ácido acético, en un disolvente adecuado (por ejemplo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM) o dimetilformamida (DMF)). Después, el protector N-grupo se retira para proporcionar un compuesto de fórmula (I) (en la que R3 es H). Cuando se usa un grupo protector de BOC, esto se puede lograr mediante el uso de un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético (TFA), opcionalmente en presencia de anisol, o ácido clorhídrico concentrado en un disolvente adecuado (por ejemplo, DCM o THF). Si se desea, el compuesto de fórmula (I) puede convertirse en una sal de adición de ácidos por reacción con una cantidad adecuada de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, tartárico o fumárico) en un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, acetonitrilo, DCM, metanol, etanol o isopropanol o mezclas de los mismos).

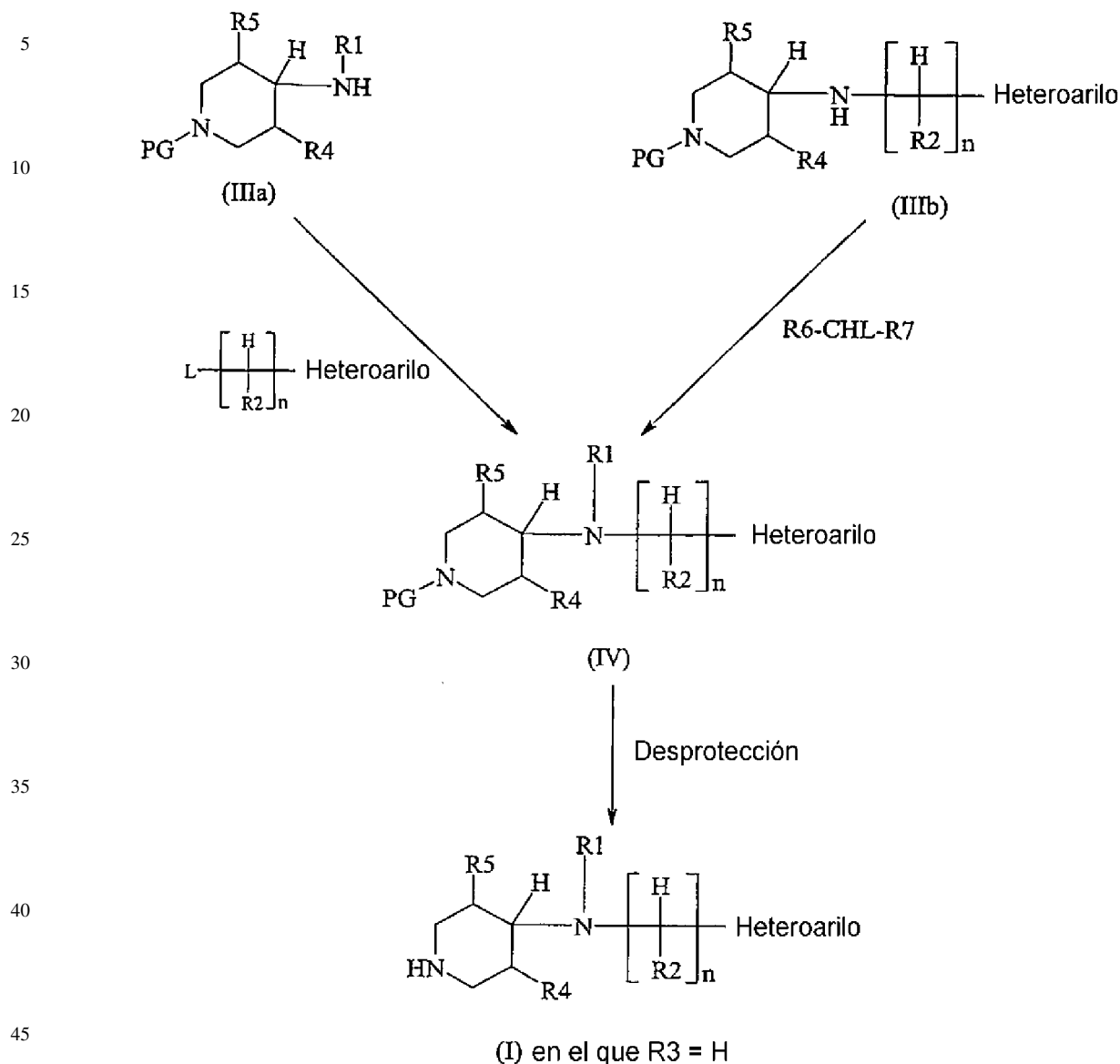
Los heteroarilaldehídos adecuados para la reacción con el intermedio (IIIa) pueden estar disponibles en el mercado o, como alternativa, pueden prepararse a partir de otros reactivos disponibles en el mercado usando conversiones de grupos funcionales convencionales. Por ejemplo, los aldehídos de la fórmula Heteroaril-CHO pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula Heteroaril-Br con un reactivo organometálico (por ejemplo, butil litio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF anhidro) y después añadiendo DMF. Como alternativa, un compuesto de la fórmula Heteroaril-CO₂H se hace reaccionar con 1,1'-carbonildiimidazol en un disolvente adecuado (por ejemplo, DCM) y después con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina para proporcionar una *N*-metil-*N*-metoxi-heteroaril-carboxamida que después se hace reaccionar con un agente reductor (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno). Como alternativa, un compuesto de la fórmula Heteroaril-CO₂Me se hace reaccionar con un agente reductor (por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF). Como alternativa, se añade perrutenato de tetrapropilamonio a una mezcla de un compuesto de la fórmula Heteroaril-CH₂OH y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina en un disolvente adecuado (por ejemplo, DCM).

Se apreciará por los expertos en la materia que podría usarse el mismo enfoque de aminación reductora doble partiendo con una 4-aminopiperidina 1-*N*-protegida y haciéndola reaccionar secuencialmente en condiciones reductoras con R1 adecuado y derivados de heteroaril aldehído o cetona.

Como una alternativa a la segunda etapa de aminación reductora, los compuestos (IIIa) o (IIIb) pueden someterse a una etapa de alquilación como se muestra a continuación en el Esquema 2.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 2



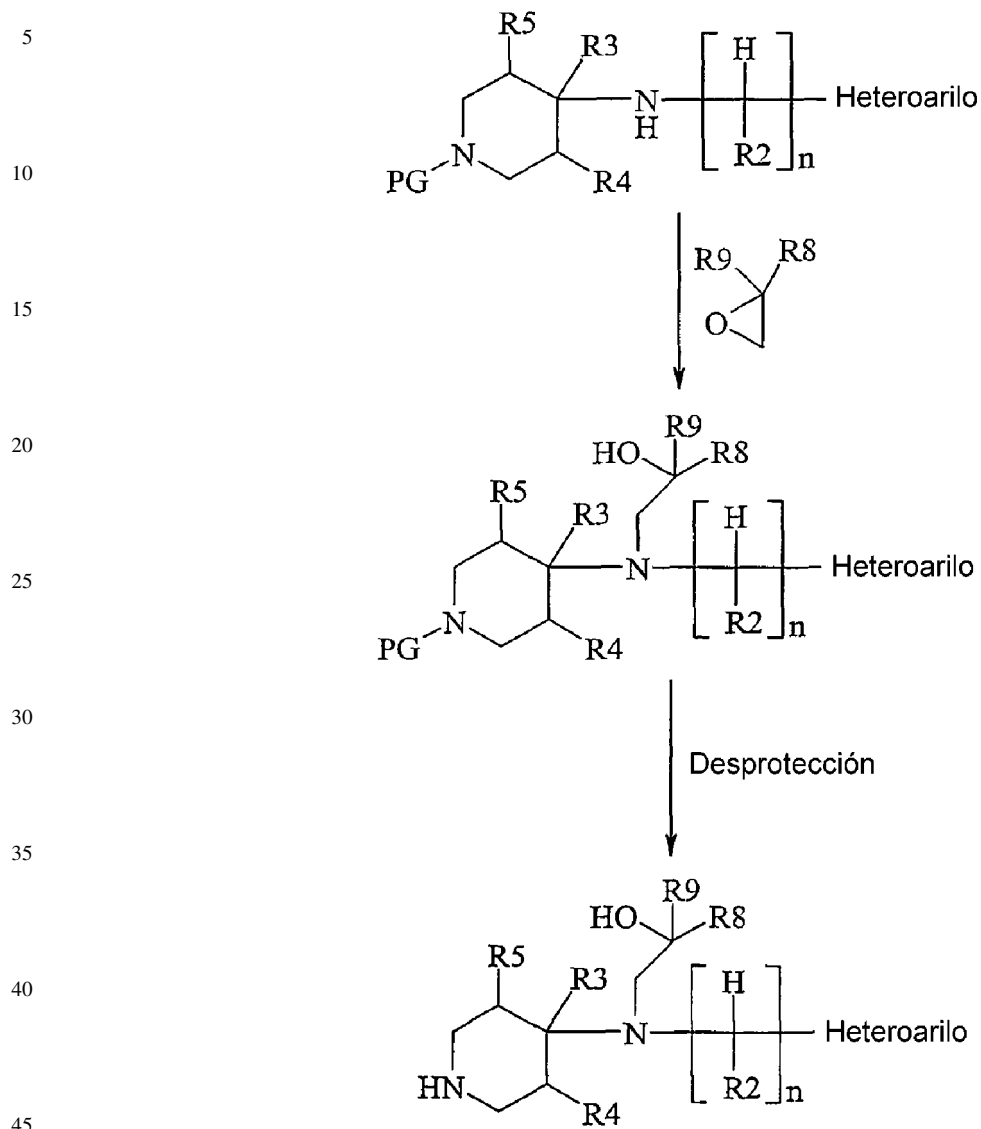
L representa un grupo saliente adecuado - por ejemplo, Cl, Br o tosilo.

Preferentemente, la reacción de alquilación se realiza en presencia de una base (por ejemplo, carbonato potásico). Los disolventes adecuados para la reacción incluyen acetonitrilo y DMF.

Los cloruros o bromuros de heteroarilalquilo adecuados para la reacción con el intermedio (IIIa) pueden estar disponibles en el mercado o, como alternativa, pueden prepararse a partir de otros reactivos disponibles en el mercado usando conversiones de grupos funcionales convencionales. Por ejemplo, la irradiación de una mezcla de un Heteroaril-alquilo, *N*-bromosuccinimida y 2,2'-azobisisobutironitrilo en tetracloruro de carbono proporciona un bromuro de heteroarilalquilo. Como alternativa, la adición de tetracloruro de carbono a una solución de Heteroaril-alcohol y trifetilfosfina en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno anhidro) seguido de calentamiento proporciona un cloruro de Heteroaril-alquilo.

También puede usarse una reacción de alquilación para obtener compuestos de fórmula (I) que tienen un motivo beta-hidroxi dentro de R1 como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



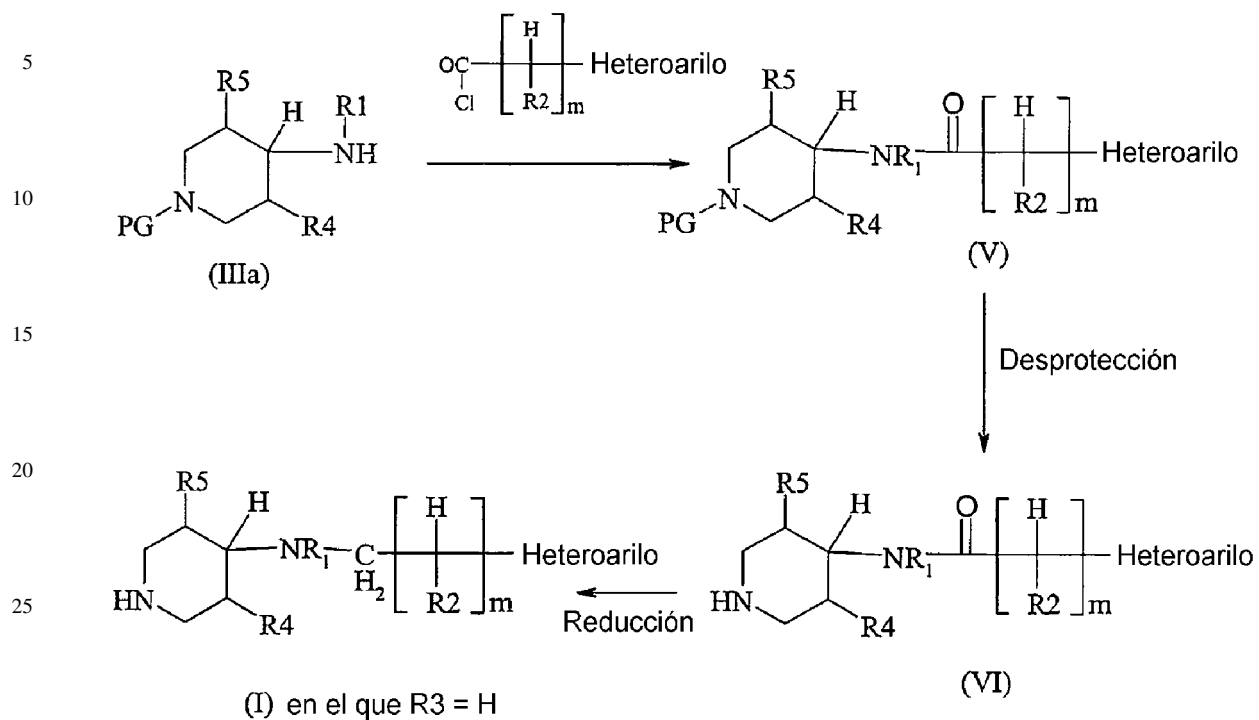
50 R8 y R9 se eligen de acuerdo con la definición de R1 anterior.

55 Como otra alternativa a la segunda etapa de aminación reductora, los compuestos (IIIa) pueden hacerse reaccionar con un ácido Heteroaril-carboxílico activado (por ejemplo, Heteroaril-COCl) para proporcionar una amida (V) que puede desprotegerse para dar (VI) y posteriormente hacerse reaccionar con un agente reductor (por ejemplo, BH_3 , Me_2S o hidruro de bis-(2-metoxietoxi)aluminio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF o tolueno) para proporcionar un compuesto de fórmula (I) como se muestra a continuación en el Esquema 4.

60

65

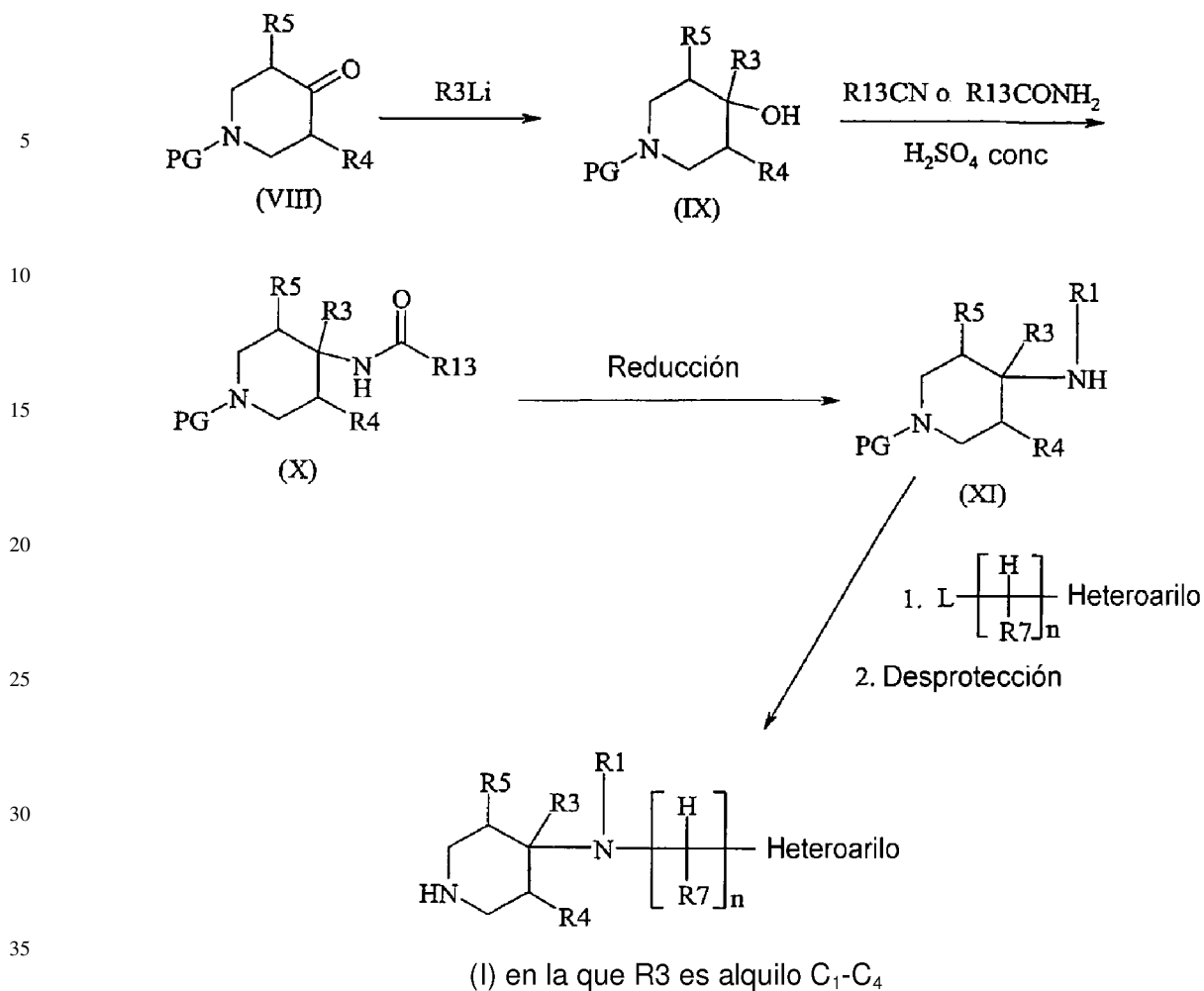
Esquema 4



$m = 0, 1 \text{ ó } 2.$

Cuando R3 es alquilo C₁-C₄, una ruta de síntesis convencional se resume en el esquema que se muestra a continuación.

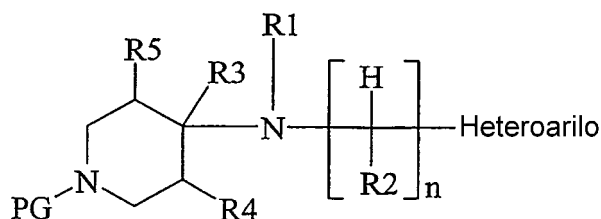
(Esquema pasa a página siguiente)



Una 4-piperidona N-protegida (VIII) se alquila con un reactivo alquil litio proporcionando un 4-amino-piperidinol (IX). El tratamiento con un alquilnitrilo o alquilamida en condiciones ácidas fuertes proporciona una amida secundaria (X) que se puede reducir para proporcionar una amina secundaria (XI). La alquilación de la amina secundaria (XI) seguida de la retirada del grupo protector proporciona un compuesto de fórmula I (en el que R3 es alquilo C₁-C₄). En el esquema anterior, L es un grupo saliente como se ha definido previamente y R13 se elige de tal forma que R13-CH₂ = R1.

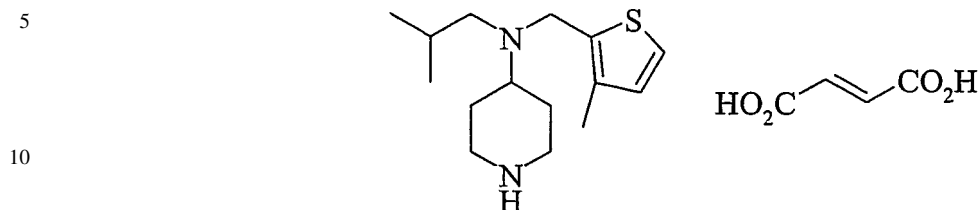
Si es necesario, pueden realizarse modificaciones de los sustituyentes en el resto Heteroarilo por interconversiones de grupos funcionales convencionales que se conocerán por los expertos en la materia. Por ejemplo, un sustituyente cloro puede convertirse en un sustituyente hidrógeno o metilo mediante la adición de un reactivo de alquil litio (por ejemplo, butil litio o metil litio) seguido de interrupción con agua o yoduro de metilo, respectivamente.

La presente invención también proporciona un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula (I) anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende desprotección de un compuesto de la fórmula



en la que PG es un N-grupo protector y n, R1, R2, R3, R4, R5 y Heteroarilo son como se ha definido anteriormente para la fórmula (I), opcionalmente seguido de formación de una sal farmacéuticamente aceptable. Los grupos protectores de N adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, BOC, bencilo, benciloxicarbonilo (CBZ) y acetilo.

Ejemplo 1

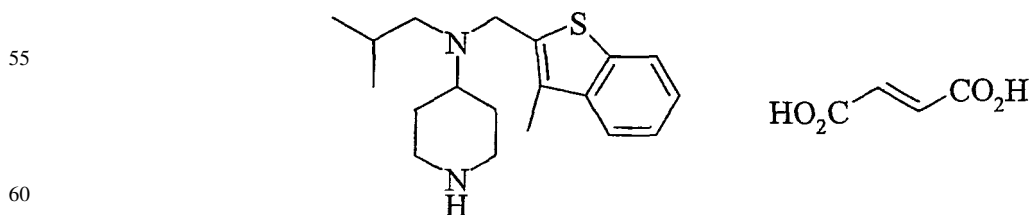
Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[[3-metiltien-2-il]metil]piperidin-4-amina

- (i) A Pd al 10%/C (3,0 g, al 10% en peso), en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de 1-Boc-4-piperidona (30 g, 150,6 mmol, 1,0 equiv.) e isobutilamina (11,2 g, 180,3 mmol, 1,2 equiv.) en etanol (300 ml). Esto se hidrogenó durante 1,5 h a 448,16 kPa (65 psi) usando un hidrogenador Parr. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite. El disolvente se retiró al vacío, dando éster *tert*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico en forma de un aceite incoloro (31,2 g) con una pureza >98%. Espectro de masas (CLEM) Tr = 2,79 (gradiente de 6 min) ($M^+ + 1$) 257,2; RMN ^1H (CDCl_3): δ = 4,01 (2H, s a), 2,82-2,75 (2H, m), 2,61-2,54 (1H, m), 2,43 (2H, d), 1,85-1,81 (2H, m), 1,76-1,67 (1H, m), 1,56 (1H, s a), 1,45 (9H, s), 1,31-1,18 (2H, m), 0,91 (6H, d).
- (ii) Procedimiento general: A una solución de la amina secundaria (0,5 g, 1,0 equiv.) de la etapa (i) anterior se le añadió el carboxaldehído heterocíclico deseado (1,5 equiv.) en 1,2-dicloroetano (10 ml). A esto se le añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,5 equiv.) en dimetilformamida (2 ml). Esta mezcla se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Después, a la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y la solución se agitó vigorosamente durante varios minutos. Después, la fase orgánica clorada se pasó a través de una frita hidrófoba para retirar el agua. La solución orgánica resultante se diluyó con metanol (10 ml) y se cargó en una columna SCX-2 (10 g). La columna se lavó con metanol (50 ml) y después el material básico se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. La solución de amoníaco/metanol se concentró al vacío, dando el intermedio de *N*-(2-metilpropil)-*N*-butoxicarbonilpiperidin-4-amina.
- (iii) Procedimiento general: A una solución del producto de la etapa (ii) (1,0 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (15 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente y el TFA se retiraron al vacío. El aceite resultante se recogió en metanol y se cargó en una columna SCX-2 (10 g) prelavada. La columna se lavó con metanol (50 ml). Después, el material básico se eluyó usando amoníaco 2 M en metanol (50 ml). La retirada del disolvente de la mezcla amoníaco/metanol al vacío da el compuesto deseado en forma de un aceite. El aceite se recogió en éter dietílico y se añadió una solución de ácido fumárico (1 equiv.) en metanol caliente. La mezcla cristalizó a temperatura ambiente o, si fue necesario, la solución se dejó en el frigorífico durante algunas horas. El precipitado resultante se recogió por filtración.
- 25
- 30
- 35
- 40

Procedimiento específico: Siguiendo el procedimiento general anterior se da el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,44 g, al 76%) con pureza >98%: espectro de masas (CLEM): m/z = 267,2 ($M^+ + 1$), Tr = 2,58 (gradiente de 12 min); RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ = 7,25 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,42 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,25 (2H, d a), 2,78-2,60 (4H, m), 2,25-2,15 (2H, d a), 2,14-2,08 (3H, s), 1,81-1,55 (5H, m), 0,81 (6H, d).

45

Ejemplo 2

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[[3-metil-1-benzotien-2-il]metil]piperidin-4-amina

El compuesto del título se preparó por los procedimientos del ejemplo 1(ii) y 1(iii) usando 3-metilbenzo[b]tiofen-2-carboxaldehído: espectro de masas (CLEM): m/z = 317,2 ($M^+ + 1$), Tr = 5,26 (gradiente de 12 min); RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ = 7,85 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,37-7,25 (2H, m), 6,42 (2H, s), 3,86 (2H, s), 3,24 (2H, d a), 2,75-2,68 (3H, m), 2,30 (3H, s), 2,25 (2H, d), 1,84-1,66 (5H, m), 0,88 (6H, d).

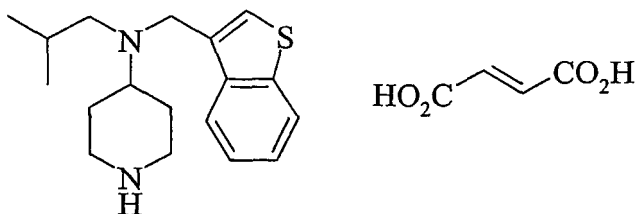
ES 2 345 261 T3

Ejemplo 3

Fumarato N-(2-metilpropil)-N-[[1-benzotien-3-il]metil]piperidin-4-amina

5

10



15

El compuesto del título se preparó por los procedimientos del ejemplo 1(ii) y 1(iii) usando benzo[b]tiofen-3-carboxaldehído: espectro de masas (CLEM): $m/z = 303,2 (M^+ + 1)$, Tr = 3,56 (gradiente 12 min); RMN ¹H (d₆-DMSO): $\delta = 7,97-7,90$ (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,38-7,35 (2H, m), 6,52 (4H, s), 3,84 (2H, s), 3,28 (2H, d a), 2,78-2,70 (3H, m), 2,23 (2H, d), 1,84-1,60 (5H, m), 0,75 (6H, d).

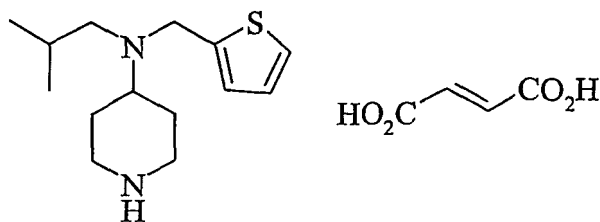
20

Ejemplo 4

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[[tiefen-2-il]metil]piperidin-4-amina

25

30



35

40

45

Se usó el procedimiento general del ejemplo 1(ii) para la aminación reductora con tiofen-2-carboxaldehído. El procedimiento de desprotección fue como se indica a continuación: La boc-amina (0,41 mg, 1,16 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadieron en una porción ácido trifluoroacético (2 ml) y anisol (2 ml), en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se controló por cromatografía de capa fina (acetato de etilo al 100%; f.r.m.p. 0,4, f.r.prod. 0,0). Después de 2 horas, la reacción se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con diclorometano (25 ml aprox.), se recogió en metanol (5 ml aprox.) y se pasó a través de una columna SCX-2. El aceite incoloro resultante se purificó por cromatografía. El aceite incoloro resultante se disolvió en acetonitrilo acuoso (20 ml aprox.) y se añadió ácido fumárico (1 equiv.). Después de 5 minutos, se liofilizó, dando el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,27 g, 0,92 mmol): espectro de masas (CLEM): $m/z = 253,2 (M^+ + 1)$; Tr = 1,37 (gradiente de 12 min); RMN ¹H (MeOD): $\delta_H = 7,25$ (1H, d), 6,90 (2H, m), 6,65 (2H, s, fumarato), 3,86 (2H, s), 3,40 (2H, m), 2,89 (3H, m), 2,30 (2H, d), 1,95 (2H, m), 1,73 (3H, m), 0,92 (6H, d).

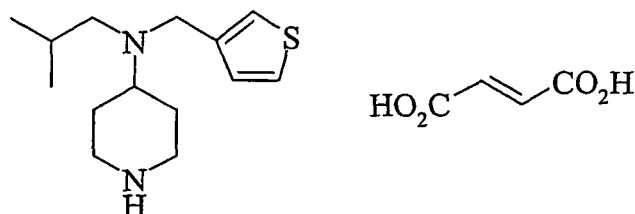
Ejemplo 5

50

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[[tiefen-3-il]metil]piperidin-4-amina

55

60



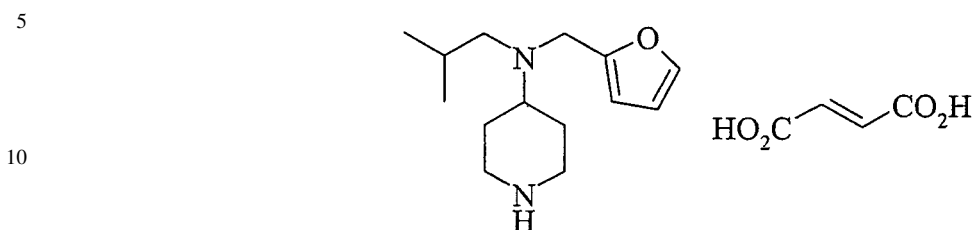
65

El compuesto se preparó de forma similar al ejemplo 4 anterior usando éster *terc*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico (0,40 g, 1,56 mmol) y tiofen-3-carboxaldehído (0,52 g, 4,67 mmol) dando, después de la desprotección, el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,28 g, 0,93 mmol): espectro de masas (CLEM): $m/z = 253,2 (M^+ + 1)$; Tr = 0,81 (gradiente de 12 min); RMN ¹H (MeOD): δ_H (300 MHz, CDCl₃) 7,32 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,06 (1H, m), 6,65 (2H, s, fumarato), 3,70 (2H, s), 3,49 (2H, m), 2,85 (3H, m), 2,30 (2H, d), 1,97 (2H, m), 1,73 (3H, m), 0,87 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

Ejemplo 6

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[[furan-2-il]metil]piperidin-4-amina

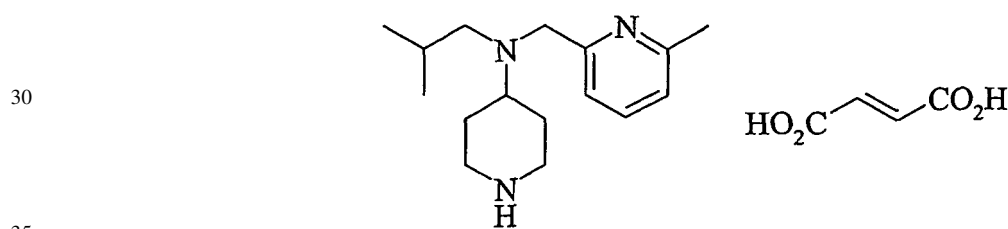


15 El compuesto se preparó de forma similar al ejemplo 4 anterior usando éster *terc*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico (0,40 g, 1,56 mmol) y furan-2-carboxaldehído (0,52 g, 4,67 mmol) dando, después de la desprotección, el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,27 g, 0,92 mmol): espectro de masas (CLEM): $m/z = 237,2$ ($M^+ + 1$); Tr = 0,93 (gradiente de 12 min); RMN ^1H (MeOD): $\delta = 7,32$ (1H, m), 6,65 (2H, s, fumarato), 6,22 (1H, s), 6,13 (1H, s), 3,60 (2H, s), 3,32 (2H, m), 2,81 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,18 (2H, d), 1,85 (2H, m), 1,60 (3H, m), 0,73 (6H, d).

20

Ejemplo 7

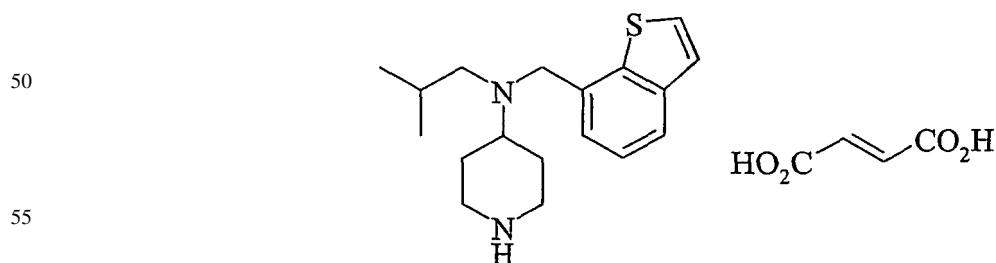
25 *Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[[6-metilpiridin-2-il]metil]piperidin-4-amina*



40 El compuesto del título se preparó por los procedimientos del ejemplo 1(ii) y 1(iii) usando 6-metil-2-piridincarboxaldehído: espectro de masas (CLEM): $m/z = 262,2$ ($M^+ + 1$), Tr = 2,28 (gradiente de 12 min); RMNH (d_6 -DMSO): $\delta = 7,70$ -7,60 (1H, m), 7,35-7,25 (1H, m), 7,12-7,05 (1H, m), 6,42 (2H, s), 3,68 (2H, s), 3,24 (2H, d a), 2,81-2,65 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,21 (2H, d), 1,89-1,51 (5H, m), 0,80 (6H, d).

Ejemplo 8

45 *Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(benzo-tien-7-il)metil]piperidin-4-amina*



60 (i) A una solución de o-tiocresol (16,89 g, 136 mmol) en acetona (130 ml) se le añadieron carbonato potásico (20,5 g, 148 mmol) y una solución de bromoacetaldehído dimetilacetal (19,93 g, 123 mmol) en acetona (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con éter dietílico. El filtrado se concentró, se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, NaOH 0,5 N y NaOH 2 N. Las fracciones acuosas combinadas extrajeron con diclorometano. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron, proporcionando 1-[(2,2-dimetoxietil)tio]-2-metil-benceno en forma de un aceite de color pardo (23,4 g, al 90%) que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,33$ (1H, d a), 7,19-7,08 (3H, m), 4,56 (1H, t), 3,38 (6H, s), 3,10 (2H, d), 2,42 (3H, s).

65

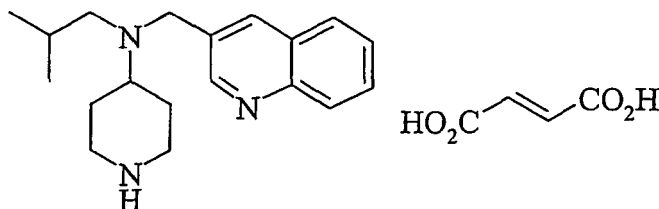
ES 2 345 261 T3

- (ii) A una solución calentada (130°C) de ácido polifosfórico (59 g) en clorobenceno (500 ml) se le añadió lentamente una solución de 1-[(2,2-dimetoxietil)tio]-2-metil-benceno (23,4 g, 110 mmol) en clorobenceno (125 ml) durante varias horas y, cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó durante 8 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas más. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El material en bruto obtenido de esta forma se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano al 100% y después con hexanos al 100%, proporcionando 7-metil-benzo[b]tiofeno (12,65 g, al 69%). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,71 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,39 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 2,61 (3H, s).
- (iii) Una solución agitada y calentada (110°C) de 7-metil-benzo[b]tiofeno (4,98 g, 33,6 mmol), *N*-bromosuccinimida (4,97 g, 30,3 mmol) y 2,2-azobisisobutironitrilo (0,500 g, 2,81 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se irradió con una lámpara solar durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió metanol hasta que la solución se volvió homogénea. La solución se concentró sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos al 100%, proporcionando un sólido (5,07 g) que se purificó adicionalmente por recristalización en hexanos con refrigeración en el congelador, proporcionando 7-bromometil-benzo[b]tiofeno en forma de un sólido incoloro (4,21 g, al 61%). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,81 (1H, dd), 7,50 (1H, d), 7,41-7,34 (3H, m), 4,79 (2H, s).
- (iv) A una solución de 7-bromometil-benzo[b]tiofeno (0,63 g, 2,8 mmol, 1 equiv.) y 4-[(2-metil-propil)amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,71 g, 2,8 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió carbonato potásico (0,62 g, 4,4 mmol, 1,6 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se purificó en una columna Rediseq de 40 g usando un gradiente de acetato de etilo al 0-20%/iso-hexano, dando 4-[(benzotien-7-il)metil]-(2-metilpropil)amino}-piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite (0,65 g, al 40%); espectro de masas (CLEM): m/z = 403,3 (M⁺+1), Tr = 4,40 (gradiente de 6 minutos); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,79-7,65 (1H, m), 7,46-7,40 (1H, m), 7,37-7,30 (3H, m), 4,18-4,06 (4H, m), 3,90 (2H, s), 2,67-2,44 (3H, m), 2,32-2,22 (2H, m), 1,87-1,37 (8H, m), 1,44 (4H, s) y 0,92-0,83 (6H, m).
- (v) A una solución de 4-[(1-benzotien-7-il)metil]-(2-metilpropil)amino}-piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,66 g, 1,6 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (10 ml) se le añadieron anisol (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente y el ácido trifluoroacético se retiraron al vacío. El aceite resultante se recogió en metanol y se cargó en una columna SCX-2 (10 g). La columna se lavó con metanol (50 ml). Después, el material básico se eluyó usando amoniaco 2 M en metanol (50 ml). La retirada al vacío del disolvente de la mezcla de amonio/metanol da el compuesto deseado (0,34 g, al 75%) en forma de un aceite. Éste se recogió en éter dietílico (5 ml) y se añadió una solución de ácido fumárico (0,13 g, 1 equiv.) en metanol caliente (1 ml). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado resultante se recogió por filtración, dando un sólido de color blanco que se secó en una estufa de vacío a 40°C durante 16 horas.

Esto da el producto del título en forma de un sólido de color blanco (0,24 g, al 35%); espectro de masas (CLEM): m/z = 303,1 (M⁺+1), Tr = 4,72 (gradiente de 12 min); RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ = 7,81-7,71 (1H, m), 7,59-7,51 (1H, m), 7,42-7,29 (3H, m), 6,69 (2H, s), 3,97 (2H, s), 3,46-3,38 (2H, m), 2,96-2,75 (3H, m), 2,35 (2H, d), 2,18-2,01 (2H, m), 1,95-1,65 (3H, m) y 0,90 (6H, d).

Ejemplo 9

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-3-il)metil]piperidin-4-amina



- (i) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (32,0 g, 151,0 mmol) a una solución agitada de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de *tert*-butílico (20,0 g, 100,4 mmol), isobutilamina (10,5 ml, 105,7 mmol), ácido acético (6,0 ml, 104,8 mmol) y 1,2-dicloroetano (300 ml). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en NaOH 2 N (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y después el sulfato sódico se retiró por filtración. El producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio concentrado al 0,5%/etanol al 5%/cloroformo, produciendo (24,5 g, al 95%) de éster *tert*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-

ES 2 345 261 T3

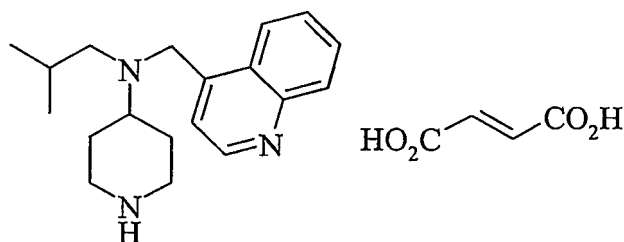
carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 257,1$ ($M+1$); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,01$ (2H, s a), 2,78-2,75 (2H, m), 2,60-2,53 (1H, m), 2,42 (2H, d), 1,83-1,64 (3H, m), 1,56 (1H, s a), 1,44 (9H, s), 1,28-1,18 (2H, m), 0,90 (6H, d).

- 5 (ii) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,29 g, 6,09 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico (1,09 g, 4,29 mmol), quinolin-3-carboxaldehído (0,68 g, 4,31 mmol), ácido acético (0,25 ml, 4,37 mmol) y 1,2-dicloroetano (15 ml). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en NaOH 2 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y después el sulfato sódico se retiró por filtración. El producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetona al 15%/hexanos, produciendo (1,02 g, al 60%) éster *tert*-butílico del ácido de 4-[isobutil-[(quinolin-3-il)metil]-amino]-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 398,2$ ($M+1$); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,93$ (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,02 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,70-7,66 (1H, m), 7,55-7,51 (1H, m), 4,16 (2H, s a), 3,79 (2H, s), 2,63-2,57 (3H, m), 2,27 (2H, d), 1,77-1,65 (3H, m), 1,52-1,48 (2H, m), 1,44 (9H, s), 0,85 (6H, d).
- 10
- 15 (iii) Se añadió éster *tert*-butílico del ácido 4-[isobutil-[(quinolin-3-il)metil]-amino]-piperidin-1-carboxílico a una solución agitada de diclorometano (5 ml) y anisol (9,0 ml, 82,8 mmol). La reacción se enfrió a 0°C. Después, se añadió ácido trifluoroacético (6,0 ml, 72,9 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 0°C y después durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se cargó en una columna SCX-2 prelavada (10 g) y se lavó con metanol (200 ml). Después, el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo (0,74 g, al 99%) de N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-3-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 298,2$ ($M+1$); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,93$ (1H, d), 8,08 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,79-7,77 (1H, m), 7,68-7,64 (1H, m), 7,54-7,50 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,13-3,10 (2H, m), 2,59-2,46 (3H, m), 2,28 (2H, d), 2,06 (1H, s a), 1,80-1,77 (2H, m), 1,72-1,61 (1H, m), 1,55-1,44 (2H, m), 0,84 (6H, d).
- 20
- 25 (iv) Se disuelve N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-3-il)metil]piperidin-4-amina (0,74 g, 2,50 mmol) en éter dietílico (35 ml) y metanol (6 ml). Después, se añadió ácido fumárico (0,29 g, 2,50 mmol) en metanol caliente (4 ml). Se añadió éter dietílico (100 ml) y la solución se calentó. La solución se enfrió lentamente y después se dejó en el congelador. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico, produciendo (0,79 g, al 76%) del producto del título: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 298,1$ ($M+1$); RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 8,84$ (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,25-3,22 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 3H), 2,21 (d, 2H), 1,83-1,59 (m, 6H), 0,76 (d, 6H).
- 30
- 35

Ejemplo 10

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-4-il)metil]piperidin-4-amina

40



45

50

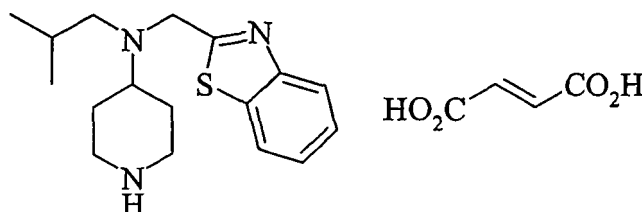
El compuesto del título se preparó por los procedimientos del ejemplo 9(ii), 9(iii) y 9(iv) usando quinolin-4-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 298,1$ ($M+1$); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 8,79$ (1H, d), 8,31 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,79-7,74 (2H, m), 7,65-7,60 (1H, m), 6,70 (2H, s), 4,90 (3H, s), 4,23 (2H, s), 3,47-3,42 (2H, m), 2,95-2,82 (3H, m), 2,40 (2H, d), 2,11-2,08 (2H, m), 1,91-1,80 (2H, m), 1,69-1,59 (1H, m), 0,86 (6H, d).

55

Ejemplo 11

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina

60



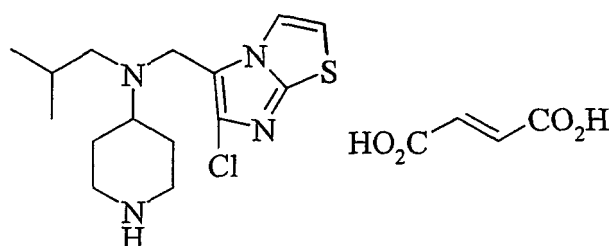
65

ES 2 345 261 T3

- (i) Se añadió tetracloruro de carbono (15,0 ml, 155 mmol) a una solución agitada de benzotiazolil-2-metanol (2,50 g, 15,1 mmol), trifenilfosfina (4,89 g, 18,6 mmol) y tolueno anhidro (50 ml). La reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 5 h. Después se concentró en un evaporador rotatorio, dando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100%, produciendo (2,36 g, al 85%) de 2-clorometil-benzotiazol: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 183,9$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,04-8,01$ (1H, m), 7,91-7,89 (1H, m), 7,53-7,49 (1H, m), 7,44-7,40 (1H, m), 4,95 (2H, s).
- (ii) Se prepara éster *terc*-butílico del ácido 4-[(benzotiazol-2-il)metil]-isobutil-amino}-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 90% por el procedimiento del ejemplo 20(i), usando 2-clorometil-benzotiazol: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 404,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,92$ (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,46-7,42 (1H, m), 7,36-7,32 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,04 (2H, s), 2,69-2,57 (3H, m), 2,35 (2H, d), 1,82-1,68 (3H, m), 1,44 (1H, s), 0,96 (6H, d).
- (iii) Se prepara N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 99% por el procedimiento del ejemplo 9(iii), usando éster *terc*-butílico del ácido 4-(benzotiazol-2-il)metil-isobutilamino)-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 304,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,91$ (1H, d), 7,84 (1H, d), 7,44-7,40 (1H, m), 7,34-7,31 (1H, m), 4,04 (2H, s), 3,12-3,09 (2H, m), 2,64-2,47 (3H, m), 2,37 (2H, d), 1,99-1,66 (4H, m), 1,50-1,40 (2H, m), 0,94 (6H, d).
- (iv) El producto del título se preparó con un rendimiento del 27% por el procedimiento del ejemplo 9(iv) usando N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-benzotiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 304,1$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 7,94$ (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,50-7,46 (1H, m), 7,42-7,38 (1H, m), 6,70 (2H, s), 4,87 (3H, s), 4,11 (2H, s), 3,45-3,42 (2H, m), 2,98-2,87 (3H, m), 2,43 (2H, d), 2,10-2,07 (2H, m), 1,84-1,73 (3H, m), 0,98 (6H, d).

Ejemplo 12

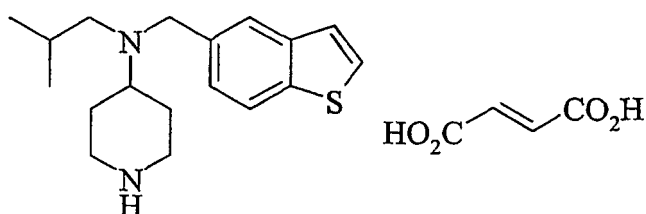
Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina



El compuesto del título se preparó por los procedimientos 9(ii), 9(iii) y 9(iv) usando 6-cloroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 327,1$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 7,67$ (1H, d), 7,24 (1H, d), 6,68 (2H, s), 4,85 (3H, s), 3,89 (2H, s), 3,47-3,44 (2H, m), 2,99-2,91 (2H, m), 2,86-2,78 (1H, m), 2,26 (2H, d), 2,03-2,00 (2H, m), 1,85-1,75 (2H, m), 1,61-1,53 (1H, m), 0,77 (6H, d).

Ejemplo 13

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(1-benzotien-5-il)metil]piperidin-4-amina



Se disuelve 5-metilbenzo(b)tiofeno (0,37 g, 2,48 mmol) en tetracloruro de carbono (4 ml) y se trató con *N*-bromosuccinimida (0,46 g, 2,58 mmol) y 2,2-azobis-isobutironitrilo (10 mg). La mezcla se agitó, se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío a 40°C. El aceite residual de color pardo se trató con iso-hexano y se calentó hasta que se disolvió, antes de dejarlo enfriar. La mezcla se enfrió y se estiró hasta que se formó un sólido cristalino. Se deja que temperatura alcance la temperatura ambiente y después el sólido se aisló por filtración. Después, el sólido se lavó

ES 2 345 261 T3

con más iso-hexano. El filtrado se concentró hasta alcanzar la mitad del volumen y después se enfrió de nuevo con estriado. Vuelve a formarse un sólido que se aisló por filtración y se secó al aire. Se forma el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, y este material se usó como cristales “seminales”.

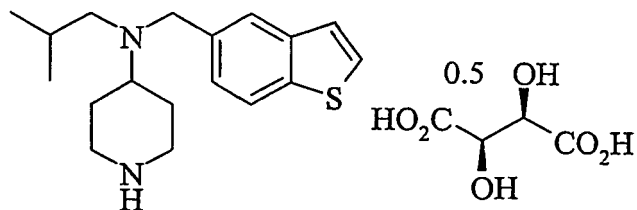
5 Después, el procedimiento se repitió a mayor escala. De este modo, se disolvió 5-metilbenzo(b)tiofeno (51,3 g, 0,35 ml) en tetracloruro de carbono (540 ml) y se añadieron *N*-bromosuccinimida (63,8 g, 0,36 mol, 1,04 equiv.) y 2,2-azobis-isobutironitrilo (0,4 g). El producto en bruto se cristalizó en iso-hexano (sin calentamiento) usando cristales “seminales”. El material se formó de manera inmediata, se aisló por filtración y se secó. Además, este material se secó al vacío a temperatura ambiente, dando el producto deseado (69,62 g) que se recrystalizó en iso-hexano caliente y se dejó enfriar. El sólido se aisló por filtración y se secó al vacío a temperatura ambiente, dando el producto requerido (59,6 g, al 76%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,88-7,81 (2H, m), 7,50-7,45 (1H, m), 7,41-7,35 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m) y 4,65 (2H, s).

15 (i) A una solución de 5-bromometil-benzo[*b*]tiofeno (1,55 g, 6,8 mmol, 2,4 equiv.) y 4-[(2-metil-propil)amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,71 g, 2,8 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió carbonato potásico (0,62 g, 4,4 mmol, 1,6 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante se purificó en una columna Redisep de 40 g usando un gradiente de acetato de etilo al 0-20%/iso-hexano, dando 4-[(1-benzotienil-5-il)metil]-(2-metilpropil)amino}-piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en forma de un aceite (1,12 g, al 100%). espectro de masas (CLEM): m/z = 403,5 (M⁺+1), Tr = 3,38 (gradiente de 6 min); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,80-7,60 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,32-7,26 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 4,17-3,94 (2H, m), 3,65 (2H, s), 2,65-2,36 (3H, m), 2,24-2,10 (2H, d), 1,71-1,28 (5H, m), 1,38 (9H, s), 0,88-0,69 (6H, d).

25 (ii) A una solución de 4-[(1-benzotienil-5-il)metil]-(2-metilpropil)amino}-piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,12 g, 2,8 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5,24 ml, 68 mmol, 24 equiv.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente y el ácido trifluoroacético se retiraron al vacío. El aceite resultante se recogió en metanol y se cargó en una columna SCX-2 (10 g y 5 g). Las columnas se lavaron con metanol (50 ml y 10 ml). Después, el material básico se eluyó usando amoniaco 2 M en metanol (50 ml y 10 ml). La retirada del disolvente de la mezcla amoniaco/metanol al vacío da el compuesto deseado (0,69 g, al 82%) en forma de un aceite. Éste purifica adicionalmente por CLEM preparativa dirigida a masas y se cargó en un cartucho de intercambio iónico SCX-2 (5 g). La columna se lavó con metanol (10 ml), el producto se eluyó con amoniaco 2 M en solución de metanol (10 ml) y el disolvente se retiró al vacío, dando un aceite incoloro (0,42 g, 1,4 mmol). Éste se recogió en éter dietílico (5 ml) y se añadió una solución de ácido fumárico (0,16 g, 1 equiv.) en metanol caliente (1 ml). Después de un periodo de reposo, el sólido precipita y la mezcla se enfrió a 0°C durante 1 h. El precipitado se recogió por filtración, dando un sólido de color blanco que se secó en una estufa de vacío a 40°C durante 16 horas. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,44 g, al 38%), espectro de masas (CLEM): m/z = 303,2 (M⁺+1), Tr = 3,19 (gradiente de 12 min); RMN ¹H (300 MHz, MeOD): δ = 7,91-7,77 (2H, m), 7,61-7,50 (1H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 6,69 (2H, s), 3,79 (2H, s), 3,48-3,37 (2H, m), 2,98-2,75 (3H, m), 2,33 (2H, d), 2,08-1,96 (2H, m), 1,87-1,69 (3H, m) y 0,91 (6H, d).

Ejemplo 14

Hemi-tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(1-benzotien-5-il)metil]piperidin-4-amina



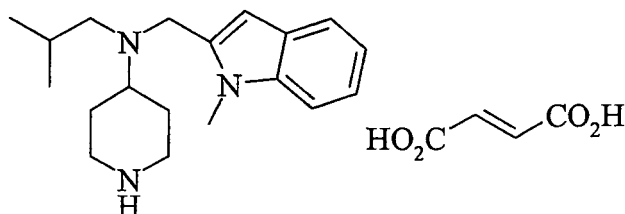
50 (i) Añadir en una porción carbonato potásico (0,619 g, 4,4 mmol, 1,6 equiv.) seguido de 5-bromometil-benzo[*b*]tiofeno (17,7 g, 78 mmol, 1 equiv.) a una solución agitada de 4-[(2-metilpropil)amino]piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (20 g, 78 mmol, 1 equiv.) en acetonitrilo (400 ml). Enfriar, añadir agua (250 ml) y después filtrar. Lavar el sólido con acetonitrilo enfriado con hielo y dejar secar en sínter durante 1 h. Purificar en una columna Redisep de 330 g (20 g por columna) usando un gradiente de acetato de etilo al 0-40%/iso-hexano, dando 4-[(1-benzotienil-5-il)metil]-(2-metilpropil)amino}-piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (7,64 g, al 46%) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM Tr = 3,38 (gradiente de 6 min) M⁺+1: 403,5, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80-7,60 (2H, m), 7,37-7,33 (1H, m), 7,32-7,26 (1H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 4,17-3,94 (2H, m), 3,65 (2H, s), 2,65-2,36 (3H, m), 2,24-2,10 (2H, d), 1,71-1,28 (5H, m), 1,38 (9H, s), 0,88-0,69 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

- (ii) Añadir ácido trifluoroacético (38,3 ml, 0,49 mol, 10 equiv.) a una solución de 4-[(1-benzotienil-5-il)metil]-(2-metilpropil)amino}-piperidin-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (20 g, 49,4 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (80 ml). Después de 4 horas, si no se ha completado mediante determinación por TLC, añadir una porción más de ácido trifluoroacético (5 ml, 63 mmol, 1,3 equiv.). Después de 1 h, añadir agua (200 ml) seguido de iso-hexano (200 ml). Después, recoger la fase acuosa del ácido, basificar con NaOH 2 N (300 ml) y extraer con diclorometano (2 x 200 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y retirar el disolvente al vacío. El aceite resultante solidifica después de un periodo de reposo, luego purificar este sólido por cromatografía ultrarrápida usando una columna Redisep de 120 g y eluir con NH₃ al 0-40% en metanol y en diclorometano. Disolver el producto resultante en metanol (60 ml) y añadir ácido L-tartárico (1 equiv.). Calentar la solución para disolverla, después enfriar y dejar en un frigorífico durante 16 h. Filtrar y secar en un síter durante 1 h, dando el producto del título (3,04 g, al 16%) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Tr = 3,19 (gradiente de 12 min) M⁺+1: 303,2, RMN ¹H (300 MHz, MeOD) δ ppm 7,91-7,77 (2H, m), 7,61-7,50 (1H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 6,69 (2H, s), 3,79 (2H, s), 3,48-3,37 (2H, m), 2,98-2,75 (3H, m), 2,33 (2H, d), 2,08-1,96 (2H, m), 1,87-1,69 (3H, m) y 0,91 (6H, d).

Ejemplo 15

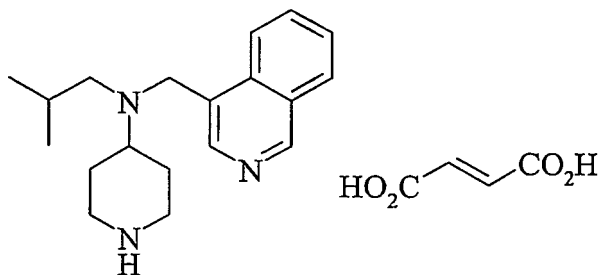
Fumarato de N(2-metilpropil)-N-[(1-metil-1H-indol-2-il)metil]piperidin-4-amina



El compuesto del título se preparó por los procedimientos del ejemplo 9 (ii), 9(iii) y 9(iv) usando 1-metil-1H-indolo-2-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 300 (M⁺ +1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 7,45 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 6,68 (2H, s), 6,37 (1H, s), 3,86 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,49 (2H, d a), 2,92-2,82 (3H, m), 2,31 (2H, d), 2,01 (2H, d a), 1,87-1,74 (2H, m), 1,69-1,59 (1H, m), 0,85 (6H, d).

Ejemplo 16

Fumarato de N(2-metilpropil)-N-[(isoquinolin-4-il)metil]piperidin-4-amina



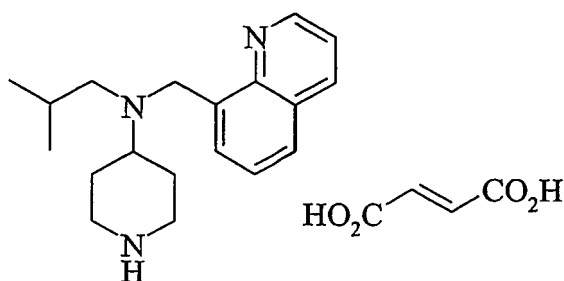
- (i) Se añadió gota a gota *n*-butil litio (1,6 M en hexanos, 11,0 ml, 17,6 mmol) a una solución agitada de 4-bromoisoquinolina (3,02 g, 14,5 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 45 min a -78°C y después se añadió dimetilformamida (6,0 ml, 77,5 mmol). Después, la reacción se agitó durante 3 h a -78°C antes de inactivarla con agua. Después, la reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El sulfato sódico se filtró y el producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50%/hexanos, produciendo (0,74 g, al 33%) de isoquinolin-4-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 158,1 (M+1).
- (ii) Se prepara éster *terc*-butílico del ácido 4-{isobutil-[(isoquinolin-4-il)metil]amino}-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 33% por el procedimiento del ejemplo 9(ii), usando isoquinolin-4-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 398,2 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 9,19 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,30 (1H, d), 8,01 (1H, d), 7,76-7,72 (1H, m), 7,65-7,62 (1H, m), 4,09 (2H, s a), 4,05 (2H, s), 2,62-2,55 (3H, m), 2,29 (2H, d), 1,80-1,77 (2H, m), 1,67-1,47 (3H, m), 1,45 (9H, s), 0,79 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

- (iii) Se prepara N-(2-metilpropil)-N-[(isoquinolin-4-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 99% por el procedimiento del ejemplo 9(iii) usando éster *tert*-butílico del ácido 4-{isobutil-[(isoquinolin-4-il)metil]amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 298,2 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 9,16 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,30 (1H, d), 7,97 (1H, d), 7,71-7,67 (1H, m), 7,61-7,57 (1H, m), 4,04 (2H, s), 3,16-3,13 (2H, m), 2,62-2,47 (3H, m), 2,31 (2H, d), 2,09 (1H, s a), 1,84-1,81 (2H, m), 1,67-1,54 (3H, m), 0,77 (6H, d).
- (iv) El producto del título se produjo con un rendimiento del 49% por el procedimiento del ejemplo 9(iv) usando N-(2-metilpropil)-N-[(isoquinolin-4-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 298,2 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 9,16 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,12 (1H, d), 7,84-7,80 (1H, m), 7,72-7,68 (1H, m), 6,70 (2H, s), 4,85 (3H, s), 4,14 (2H, s), 3,46-3,43 (2H, m), 2,95-2,84 (3H, m), 2,36 (2H, d), 2,10-2,06 (2H, m), 1,92-1,81 (2H, m), 1,66-1,59 (1H, m), 0,79 (6H, d).

Ejemplo 17

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-8-il)metil]piperidin-4-amina



- (i) Se añadió gota a gota *sec*-butil litio (1,4 M en ciclohexano, 5,0 ml, 7,0 mmol) a una solución agitada de 8-bromoquinolina (1,29 g, 6,22 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (22 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se agitó a -78°C durante 10 min y después se añadió dimetilformamida (2,5 ml, 32,3 mmol). Después, la reacción se agitó durante 10 min a -78°C y después se inactivó con agua. La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y después se filtró el sulfato sódico. El producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos, produciendo (0,57 g, al 58%) de quinolin-8-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 158,0 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 11,46 (1H, s), 9,06-9,04 (1H, m), 8,34-8,32 (1H, m), 8,26-8,23 (1H, m), 8,11-8,08 (1H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,53-7,50 (1H, m).
- (ii) Se prepara éster *tert*-butílico del ácido 4-{isobutil-[(quinolin-8-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 65% por el procedimiento del ejemplo 9 (ii) usando quinolin-8-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 398,2 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,91-8,89 (1H, m), 8,16-8,14 (1H, m), 8,05 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,57-7,53 (1H, m), 7,41-7,37 (1H, m), 4,40 (2H, s), 4,14 (2H, s a), 2,67-2,52 (3H, m), 2,39 (2H, d), 1,86-1,83 (2H, m), 1,72-1,46 (3H, m), 1,44 (9H, s), 0,89 (6H, d).
- (iii) Se prepara N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-8-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 99% por el procedimiento de 9(iii), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-{isobutil-[(quinolin-8-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 298,1 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,91-8,90 (1H, m), 8,16-8,14 (1H, m), 8,08-8,06 (1H, m), 7,68 (1H, d), 7,57-7,53 (1H, m), 7,40-7,37 (1H, m), 4,41 (2H, s), 3,12-3,09 (2H, m), 2,63-2,41 (5H, m), 1,90-1,87 (2H, m), 1,71-1,47 (4H, m), 0,89 (6H, d).
- (iv) El producto del título se produjo con un rendimiento del 86% por el procedimiento del ejemplo 9(iv), usando N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-8-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 298,2 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 8,88-8,87 (1H, m), 8,36-8,34 (1H, m), 8,01-7,99 (1H, m), 7,87-7,85 (1H, m), 7,63-7,52 (2H, m), 6,66 (2H, s), 4,87 (3H, s), 4,49 (2H, s), 3,45-3,42 (2H, m), 3,08-3,01 (1H, m), 2,93-2,86 (2H, m), 2,56 (2H, d), 2,16-2,12 (2H, m), 1,96-1,78 (3H, m), 0,92 (6H, d).

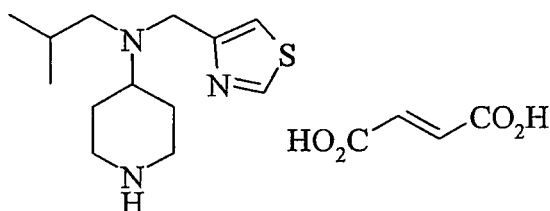
ES 2 345 261 T3

Ejemplo 18

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-tiazol-4-il)metil]piperidin-4-amina

5

10



15

20

25

30

35

40

- (i) A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico (537 mg, 2,1 mmol, 1 equiv.) y 4-clorometiltiazol (280 mg, 2,10 mmol, 1 equiv.) en dimetilformamida anhidra (6 ml) se le añadieron yoduro sódico (66 mg, 0,44 mmol, 0,2 equiv.) y carbonato potásico (354 mg, 2,5 mmol, 1,2 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó usando cromatografía líquida a presión media eluyendo con THF del 0 al 25% en hexanos, proporcionando éster *tert*-butílico del ácido 4-}isobutil-[(tiazol-4-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (559 mg, al 75%). $m/z = 354$ (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): $\delta = 8,68$ (1H, s a), 7,16 (1H, s a), 4,11 (2H, s a), 3,80 (2H, s a), 2,58 (3H, s a), 2,25-2,22 (2H, m), 1,71-1,57 (3H, m), 1,46-1,32 (11H, m), 0,82 (6H, d).
- (ii) A una solución enfriada (0°C) de éster *tert*-butílico del ácido 4-}isobutil-[(tiazol-4-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (540 mg, 1,53 mmol, 1 equiv.) en diclorometano anhidro (3 ml) se le añadieron anisol (2,5 g, 23 mmol, 15 equiv.) y ácido trifluoroacético (2,6 g, 23 mmol, 15 equiv.). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4-5 horas. La mezcla de reacción se cargó en una columna SCX-2. En primer lugar, la columna se lavó con metanol y después la base se eluyó con NH₃ 2 N al 20% en metanol y en diclorometano. Los disolventes se retiraron al vacío, proporcionando isobutil-(piperidin-4-il)-[(tiazol-4-il)metil]-amina (387 mg). $m/z = 254$ (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): $\delta = 8,27$ (1H, d), 7,22-7,21 (1H, m), 3,86 (2H, d), 3,15 (2H, d a), 2,62-2,49 (3H, m), 2,30 (2H, d), 2,03 (1H, s a), 1,78 (2H, d), 1,66-1,59 (1H, m), 1,50-1,40 (2H, m), 0,86 (6H, d).
- (iii) Se disuelve isobutil-(piperidin-4-il)-[(tiazol-4-il)metil]-amina (380 mg, 1,50 mmol, 1 equiv.) en una mezcla 1:1 de éter dietílico y diclorometano. Se disuelve ácido fumárico (191,5 mg, 1,65 mmol, 1,1 equiv.) en metanol anhidro caliente (1 ml) y después se añadió a la solución de la base libre. La precipitación se produjo por enfriamiento a 0°C durante 3 días. El precipitado se filtró, se aclaró con éter y se secó en una estufa de vacío (40°C) durante una noche, dando el compuesto del título (416 mg, al 75%). $m/z = 254$ (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): $\delta = 8,94$ (1H, d), 7,44-7,43 (1H, m), 6,68 (2H, s), 3,88 (2H, s), 3,43 (2H, d a), 2,99-2,85 (3H, m), 2,33 (2H, d), 2,04 (2H, d a), 1,83-1,63 (3H, m), 0,87 (6H, d).

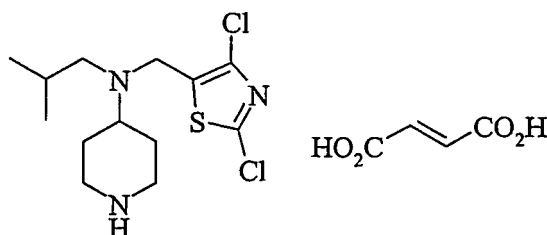
Ejemplo 19

45

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

50

55



60

65

- (i) A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-(isobutilamino)-piperidin-1-carboxílico (797 mg, 2,28 mmol, 1 equiv.) y 2,4-dicloro-5-tiazolcarboxaldehído (500 mg, 2,75 mmol, 1,2 equiv.) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añadieron ácido acético glacial (130 ul, 2,28 mmol, 1 equiv.) y NaBH(OAc)₃ (677 mg, 3,19 mmol, 1,4 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se añadieron agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice con THF del 0 al 25% en hexanos, dando éster *t*-butílico del ácido 4-}[(2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-isobutil-amino}-piperidin-1-carboxílico (303 mg, al 31%): $m/z = 422$ (M+1); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 4,35$ (2H, d a), 3,87 (2H, s), 2,80 (3H, m), 2,42 (2H, d), 1,86 (3H, m), 1,61 (11H, m), 1,06 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

El compuesto del título se preparó usando el compuesto obtenido en la etapa 19(i) y realizando las reacciones descritas en 18(ii) y 18(iii): $m/z = 322$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 6,69$ (2H, s), 3,81 (2H, s), 3,44 (2H, d a), 3,01-2,94 (2H, m), 2,89-2,82 (2H, m), 2,33 (2H, d), 2,00 (2H, d a), 1,79-1,68 (3H, m), 0,92 (6H, d).

5

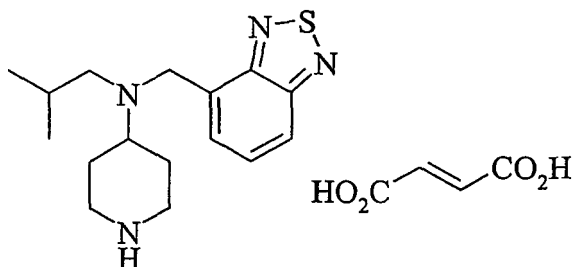
Ejemplo 20

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)metil]piperidin-4-amina

10

15

20



25

30

- (i) Se añadió 4-bromometil-benzo[2,1,3]tiadiazol (0,94 g, 4,12 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico (1,01 g, 3,95 mmol), carbonato potásico (0,66 g, 4,76 mmol), yoduro sódico (0,18 g, 1,21 mmol) y dimetilformamida anhidra (15 ml). La reacción se calentó a 85°C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La reacción se vertió en bicarbonato sódico saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y después el sulfato sódico se retiró por filtración. El producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos, produciendo (1,46 g, al 91%) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[benzo[2,1,3]tiadiazol-4-il)metil]-isobutilamino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 405,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,86$ (1H, d), 7,76-7,74 (1H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 4,19 (2H, s), 4,12 (2H, s a), 2,68-2,54 (3H, m), 2,35 (2H, d), 1,83-1,79 (2H, m), 1,71-1,61 (1H, m), 1,54-1,46 (2H, m), 1,44 (9H, s), 0,87 (6H, d).

35

40

- (ii) Se produce N-(2-metilpropil)-N-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 91% por el procedimiento del ejemplo 9(iii), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-[[benzo[2,1,3]tiadiazol-4-il)metil]-isobutil-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 305,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,86$ -7,84 (1H, m), 7,78-7,76 (1H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 4,21 (2H, s), 3,13-3,10 (2H, m), 2,63-2,47 (3H, m), 2,38 (2H, d), 1,86-1,82 (2H, m), 1,70-1,45 (4H, m), 0,87 (6H, d).

40

- (iii) El producto del título se preparó con un rendimiento del 80% por el procedimiento del ejemplo 9(iv), usando N-(2-metilpropil)-N-[(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 305,1$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 7,89$ (1H, d), 7,75-7,73 (1H, m), 7,66-7,63 (1H, m), 6,67 (2H, s), 4,85 (3H, s), 4,22 (2H, s), 3,46-3,42 (2H, m), 2,95-2,87 (3H, m), 2,40 (2H, d), 2,11-2,07 (2H, m), 1,89-1,65 (3H, m), 0,84 (6H, d).

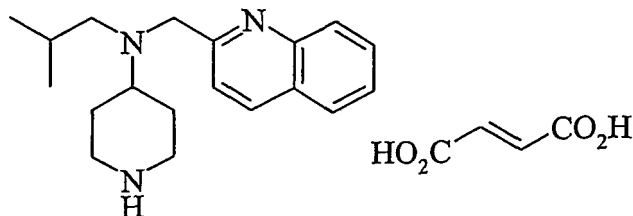
45

Ejemplo 21

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(quinolin-2-il)metil]piperidin-4-amina

55

60



El compuesto del título se preparó por los procedimientos 19(i), 18(ii) y 18(iii), respectivamente, usando quinolin-2-carboxaldehído: $m/z = 298$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 8,31$ (1H, d), 7,98 (1H, d), 7,91 (1H, d), 7,78-7,73 (2H, m), 7,60-7,56 (1H, m), 6,68 (2H, s), 3,97 (2H, s), 3,43 (2H, d a), 2,97-2,28 (3H, m), 2,40 (2H, d), 2,08 (2H, d a), 1,86-1,67 (3H, m), 0,89 (6H, d).

65

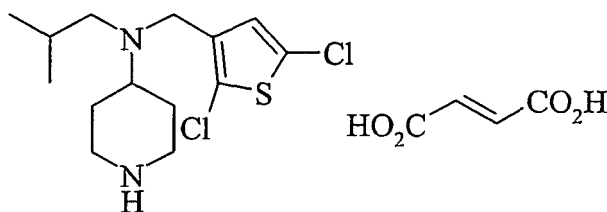
ES 2 345 261 T3

Ejemplo 22

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,5-diclorotien-3-il)metil]piperidin-4-amina

5

10



15

20

25

- (i) A una solución enfriada (0°C) de éster *tert*-butílico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico (1,6 g, 6,1 mmol) en diclorometano seco se le añadieron diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,1 mmol) y cloruro de 2,5-dicloro-tiofenocarbonilo (1,1 g, 5,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0°C y después se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-15%/hexanos, dando éster *tert*-butílico del ácido N-(2-metilpropil)-N-[(2,5-diclorotiofen-3-il)-carbonil]piperidin-1-carboxílico (1,73 g, al 79%). El espectro de RMN ¹H adquirido en CDCl₃ mostró evidencia de rotámeros. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 6,75 (2H, s), 4,29-4,10 (5H, m), 3,63-3,57 (1H, m), 3,17 (2H, d), 3,08 (2H, d), 2,82-2,76 (2H, m), 2,59 (2H, s a), 2,16-2,13 (1H, m), 1,90-1,79 (3H, m), 1,69-1,62 (3H, m), 1,47-1,46 (18H, d), 1,32-1,25 (3H, m), 0,96 (6H, d), 0,79 (6H, d).

30

- (ii) El material se desprotegió, dando N-(2-metilpropil)-N-[(2,5-diclorotiofen-3-il)-carbonil]piperidin-4-amina de una manera similar a la etapa 18(ii). m/z = 335 (M+1).

35

- (iii) A una solución de N-(2-metilpropil)-N-[(2,5-diclorotiofen-3-il)-carbonil]piperidin-4-amina (0,72 g, 2,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se le añadió BF₃·Et₂O (0,73 g, 5,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Mientras se calentaba a reflujo, se añadió BH₃·Me₂S (1,6 ml, 3,2 mmol) y la reacción se ventiló para retirar el Me₂S durante 10 minutos. Después de 2 h más de calentamiento a reflujo, se añadió TMEDA (0,75 g, 6,42 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío. Al residuo se le añadieron alícuotas de metanol (5 ml) y se concentró. Este procedimiento se repitió hasta que no se observó más desprendimiento de gas. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con (0-100%) de NH₃ 2 N al 5% en metanol en diclorometano, dando N-(2-metilpropil)-N-[(2,5-diclorotien-3-il)metil]piperidin-4-amina (0,19 g, al 28%). m/z = 321 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 6,87 (1H, s), 3,65 (2H, s), 3,34-3,30 (2H, m), 2,86-2,78 (2H, m), 2,74-2,63 (1H, m), 2,26 (2H, d), 1,95-1,89 (2H, m), 1,72-1,58 (4H, m), 0,86 (6H, d).

45

- (iv) La sal fumarato se formó siguiendo la etapa 18(iii): m/z = 321 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 6,89 (1H, s), 6,68 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,43 (2H, d a), 3,00-2,92 (2H, m), 2,81-2,74 (1H, m), 2,26 (2H, d), 2,02 (2H, d a), 1,79-1,65 (3H, m), 0,88 (6H, d).

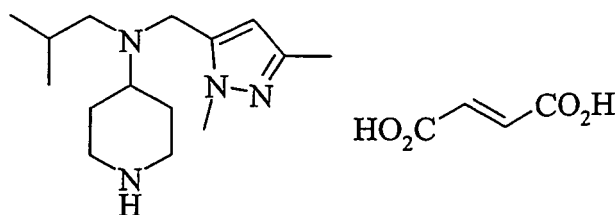
Ejemplo 23

50

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

55

60



65

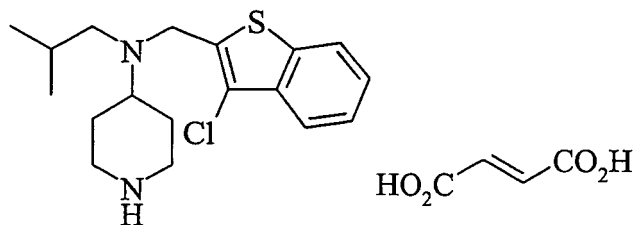
- (i) Se añadió cloruro de tionilo (1,04 ml, 14,4 mmol) a una solución agitada de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,5 g, 3,6 mmol) y dimetilformamida (3 gotas). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después durante 2 horas a 80°C. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y después el disolvente se evaporó, produciendo cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilo.

ES 2 345 261 T3

- (ii) Se añaden trietilamina (1,8 ml, 12,8 mmol) y cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilo (0,5 g, 3,2 mmol) a una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido 4-isobutilamino-piperidin-1-carboxílico (0,82 g, 3,2 mmol) y éter dietílico (30 ml). La reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La reacción se vertió en ácido cítrico al 5% y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El sulfato sódico se retiró por filtración y el producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo (1,15 g, al 96% del valor en bruto) de éster *terc*-butilico del ácido 4-[[[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-carbonil]-isobutil-amino]-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 379 (M^+ + 1)$; RMN 1H (CD_3OD) (picos anchos debido a rotámeros) $\delta = 6,29-6,17$ (1H, m a), 4,23-4,10 (2H, m a), 3,98-3,90 (1H, m a), 3,78 (3H, s a), 3,25 (2H, d), 2,89-2,57 (2H, m a), 2,25 (3H, s), 2,20-2,04 (1H, m a), 1,86-1,70 (3H, m a), 1,46 (9H, s), 1,00-0,74 (6H, m a).
- (iii) Se añadió éster *terc*-butilico del ácido 4-[[[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-carbonil]-isobutil-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,15 g, 3 mmol) a una solución agitada de diclorometano (30 ml) y anisol (8,2 ml, 76 mmol). La reacción se enfrió a 0°C. Después, se añadió ácido trifluoroacético (4,7 ml, 60 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 0°C y después durante 6 horas a temperatura ambiente. La reacción se cargó directamente en un cartucho SCX-2 precargado de 10 g y se lavó con metanol (200 ml). Después, el producto se retiró por elución con amoniaco 2 M en metanol (100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo (0,81 g, al 96%) de [(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-carbonil]isobutil-piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 279 (M+1)$; RMN 1H (CD_3OD) tiene picos muy anchos.
- (iv) Se añadió Red-Al, solución al 65% en peso de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio en tolueno (4,4 ml, 13,4 mmol) a una solución agitada de (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)isobutil-piperidin-4-amina (0,8 g, 2,9 mmol) y tolueno (38 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 15 min a 0°C y después durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y después se interrumpió con hidróxido sódico 5 N (25 ml). El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con etanol al 15%/hidróxido de amonio al 1,5%/cloroformo: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 265$ y 279 (M+1); La RMN 1H (CD_3OD) muestra la presencia de una impureza de (1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil) isobutil-piperidin-4-amina. Se añadió Red-Al (1,6 ml, 4,9 mmol) al producto obtenido siguiendo el procedimiento descrito anteriormente. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después durante 1 hora a 80°C. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con etanol al 18%/hidróxido de amonio al 1,8%/cloroformo, produciendo (0,42 g, al 55%) de N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 265 (M+1)$; RMN 1H (CD_3OD) $\delta = 5,91$ (1H, s), 3,78 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,07 (2H, d a), 2,61-2,45 (3H, m), 2,24 (2H, d), 2,17 (3H, s), 1,74 (2H, d a), 1,58-1,47 (3H, m), 0,81 (6H, d).
- (v) El producto del título se produjo con un rendimiento del 88% por el procedimiento del ejemplo 9(iv) usando N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 265 (M^+ + 1)$; RMN 1H (CD_3OD): $\delta = 6,79$ (2H, s), 5,99 (1H, s), 3,79 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,45 (2H, d a), 2,99-2,90 (2H, m), 2,86-2,77 (1H, m), 2,26 (2H, d), 2,17 (3H, s), 1,99 (2H, d a), 1,85-1,71 (2H, m), 1,65-1,56 (1H, m), 0,84 (6H, d).

Ejemplo 24

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(3-cloro-1-benzotien-2-il)metil]piperidin-4-amina

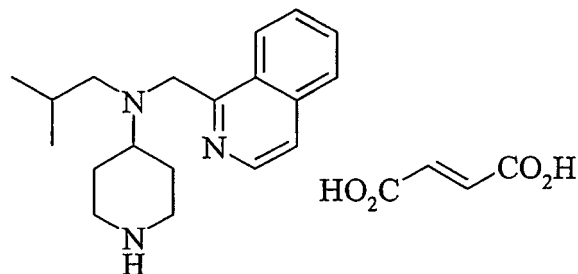


El compuesto del título se preparó por los procedimientos 19(i), 18(ii) y 18(iii), respectivamente, usando 3-cloro-benzo[b]tiofen-2-carboxaldehído: $m/z = 337 (M+)$; RMN 1H (CD_3OD): $\delta = 7,82$ (1H, d), 7,72 (1H, d), 7,45-7,36 (2H, m), 6,68 (2H, s), 4,04 (2H, s), 3,43 (2H, d a), 2,97-2,85 (3H, m), 2,38 (2H, d), 2,07 (2H, d a), 1,82-1,72 (3H, m), 0,97 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

Ejemplo 25

Fumarato N-(2-metilpropil)-N-[(isoquinolin-1-il)metil]piperidin-4-amina

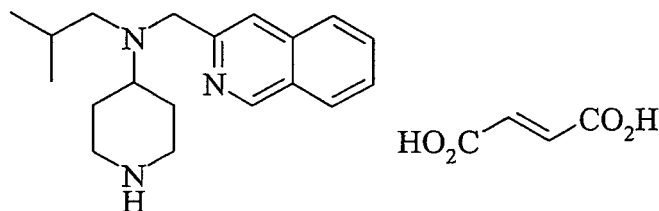


- (i) Se añaden porciones de 1,1'-carbonildiimidazol (2,06 g, 12,7 mmol) a una mezcla agitada de ácido isoquinolin-1-carboxílico (2,00 g, 11,6 mmol) en diclorometano (25 ml). Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,24 g, 12,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado seguido de cloruro sódico acuoso saturado. La solución orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando 2,5 g de *N*-metil *N*-metoxi-isoquinolin-1-carboxamida que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 217,0$ ($M+1$).
- (ii) Una mezcla de *N*-metil-*N*-metoxi-isoquinolin-1-carboxamida (0,75 g, 3,47 mmol) en tolueno seco (25 ml) se enfrió a -37°C y se le añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en tolueno (1 M, 3,8 ml). La temperatura de reacción se aumentó lentamente a -4°C durante 4 h y se añadió una solución acuosa al 20% del ácido tartárico (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se mezclan el producto en bruto, éster *tert*-butílico del ácido 4-(isobutilamino)-piperidin-1-carboxílico (0,89 g, 3,47 mmol), ácido acético (0,2 ml) y 1,2-dicloroetano (15 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,03 g, 4,86 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió hidróxido sódico acuoso (2 M) y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna [sílice, acetona/hexano (15:85)] seguido de [sílice, acetato de etilo/hexano (5:95), seguido de acetato de etilo/hexano (1:3)], dando 0,23 g de éster *tert*-butílico del ácido 4-{(isobutil)-[(isoquinolin-1-il)-metil]amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 398,1$ ($M+1$). RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,60$ (1H, d), 8,39 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,53-7,56 (2H, m), 4,10-4,30 (4H, m), 2,50-2,70 (3H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 1,45-1,60 (3H, m), 1,46 (9H, s), 0,68 (6H, d).
- (iii) Usando un procedimiento similar al del ejemplo 9(iii), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-{(isobutil)-[(isoquinolin-1-il)-metil]amino}-piperidin-1-carboxílico, se proporcionó *N*-(2-metilpropil)-*N*-[(isoquinolin-1-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 91%: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 298,2$ ($M+1$); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,66$ (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,15-3,12 (m, 2H), 2,62-2,49 (m, 3H), 2,31 (d, 2H), 1,88-1,40 (m, 6H), 0,64 (d, 6H).
- (iv) Usando un procedimiento similar al del ejemplo 9(iv), con *N*-(2-metilpropil)-*N*-[(isoquinolin-1-il)metil]piperidin-4-amina, se proporcionó el producto del título con un rendimiento del 54%: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 298,2$ ($M+1$); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 8,60$ -8,57 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,79-7,75 (m, 2H), 7,69-7,65 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,87 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 2,96-2,89 (m, 3H), 2,39 (d, 2H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,51-1,41 (m, 1H), 0,69 (d, 6H).

ES 2 345 261 T3

Ejemplo 26

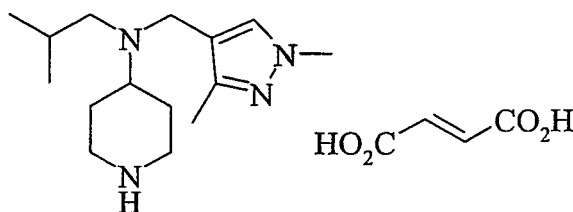
Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(isoquinolin-3-il)metil]piperidin-4-amina



- (i) A una solución enfriada a 0°C de éster metílico del ácido isoquinolin-3-carboxílico (1,0 g, 5,34 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añadió una solución de DIBAL-H (11,8 ml, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, después se inactivó con tartrato sódico potásico acuoso saturado y se agitó durante 2 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N y NaOH 2 N, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos, dando isoquinolin-3-carboxaldehído (0,46 g, al 54%). RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,24 (1H, s a), 9,32 (1H, s a), 8,35 (1H, s a), 8,02 (2H, d a), 7,77 (2H, s a).
- (ii) El compuesto del título se preparó por los procedimientos 19(i), 18(ii) y 18(iii), respectivamente, usando isoquinolin-3-carboxaldehído: m/z = 298 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 9,17 (1H, s), 8,08 (1H, d), 7,95 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,87-7,70 (1H, m), 7,68-7,59 (1H, m), 6,69 (2H, s), 3,98 (2H, s), 3,45 (2H, d a), 2,99-2,93 (3H, m), 2,41 (2H, d), 2,13 (2H, d a), 1,86-1,77 (2H, m), 1,72-1,66 (1H, m), 0,90 (6H, d).

Ejemplo 27

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-amina



- (i) A una solución enfriada (0°C) de éster etílico del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (5,0 g, 29,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1000 ml) se le añadió una solución de DIBAL-H (95,1 ml, 95,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, después se inactivó con tartrato sódico potásico acuoso saturado y se agitó durante 2 horas. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, dando 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-metanol (3,7 g, al 100%) que se usó sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,22 (1H, s), 4,46 (2H, s), 3,74 (3H, s), 2,20 (3H, s).
- (ii) A una solución de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-metanol (0,33 g, 2,63 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (0,37 g, 3,16 mmol) y tamices de 4 Å picados, secados y activados (1,5 g) en diclorometano anhidro (20 ml) se le añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,09 g, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, después se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, dando 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (0,26 g, al 81%) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 9,83 (1H, s), 7,78 (1H, s), 3,86 (3H, s), 2,46 (3H, s).
- (iii) Se prepara fumarato de N-(2-metil-propil)-N-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-metil]-piperidin-4-amina por los procedimientos 19(i), 18(ii) y 18(iii), respectivamente, usando 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxaldehído: m/z = 265 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 7,39 (1H, s), 6,69 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,43 (2H, d a), 2,97-2,83 (3H, m), 2,25 (2H, d), 2,20 (3H, s), 1,96 (2H, d a), 1,82-1,68 (3H, m), 0,87 (6H, d).

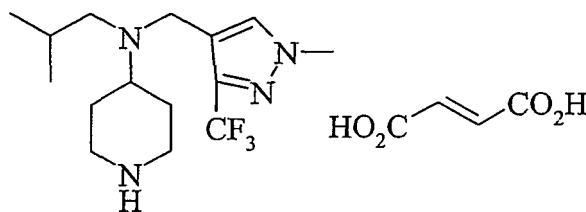
ES 2 345 261 T3

Ejemplo 28

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metil]piperidin-4-amina

5

10



15

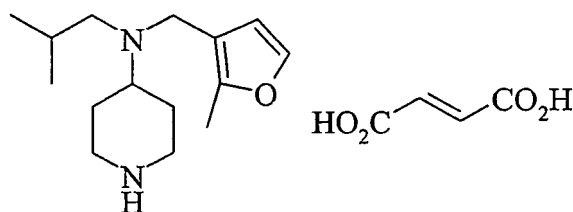
- (i) A una solución enfriada (0°C) de éster etílico del ácido 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,0 g, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añadió una solución de DIBAL-H (20,3 ml, 20,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas, después se inactivó con tartrato sódico potásico acuoso saturado y se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, dando 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-metanol (1,0 g, al 98%) que se usó sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,43 (1H, s), 4,63 (2H, s), 3,90 (3H, s), 2,38 (1H, s a).
- (ii) A una solución de 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-metanol (0,51 g, 2,83 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (0,37 g, 3,16 mmol) y tamices de 4 Å picados, secos y activados (1,5 g) en diclorometano anhidro (15 ml) se le añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,09 g, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, después se filtró a través de lecho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, dando 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxaldehído (0,44 g, al 88%), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 9,92 (1H, s), 7,99 (1H, s), 4,00 (3H, s).
- (iii) Se prepara fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-metil]-piperidin-4-amina por los procedimientos 19(i), 18(ii) y 18(iii), respectivamente, usando 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxaldehído: m/z = 319 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 7,66 (1H, s), 6,68 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,60 (2H, s), 3,43 (2H, d a), 2,97-2,89 (2H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,25 (2H, d), 1,96 (2H, d a), 1,70-1,64 (3H, m), 0,87 (6H, d).

40 Ejemplo 29

Fumarato de N-(2-metilpropil)-N-[(2-metilfuran-3-il)metil]piperidin-4-amina

45

50



55

- (i) A una solución enfriada a 0°C de éster metílico del ácido 2-metil-furan-3-carboxílico (1,0 g, 7,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se le añadió una solución de DIBAL-H (5,6 ml, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas, se inactivó con HCl 1 N y después se agitó durante 20 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó en 50 ml de tetrahidrofurano, se enfrió a 0°C y se le añadió DIBAL-H (22,8 ml, 22,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas, después se inactivó con tartrato sódico potásico acuoso saturado y se agitó hasta que aparecen dos fases homogéneas. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, dando 2-metil-furan-3-metanol (0,81 g, > 100%), que se usó sin purificación. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,26 (1H, s), 6,34 (1H, s), 4,45 (2H, s), 2,28 (3H, s), 1,85 (1H, s a).

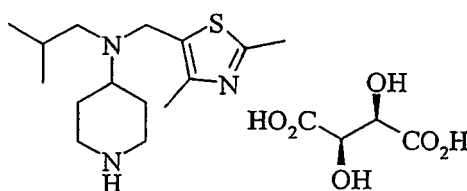
65

ES 2 345 261 T3

- (ii) A una solución 2-metil-furan-3-metanol (0,47 g, 4,18 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (0,58 g, 5,02 mmol) y tamices de 4 Å picados, secos y activados (2,0 g) en diclorometano anhidro (15 ml) se le añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,14 g, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, después se filtró a través de lecho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío, dando 2-metilfuran-3-carboxaldehído (0,33 g, al 72%) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (CDCl₃): δ = 9,88 (1H, s), 7,25 (1H, s), 6,63 (1H, s), 2,55 (3H, s).
- (iii) Se prepara fumarato de N-(2-metil-propil)-N-[(2-metilfuran-3-il)-metil]-piperidin-4-amina por los procedimientos 19 (i), 18(ii) y 18(iii), respectivamente, usando 2-metil-furan-3-carboxaldehído: m/z = 251 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 7,26 (1H, d), 6,68 (2H, s), 6,27 (1H, d), 3,44-3,40 (5H, m), 2,96-2,89 (2H, m), 2,85-2,77 (1H, m), 2,24-2,22 (5H, m), 1,96 (2H, d a), 1,80-1,68 (3H, m), 0,88 (6H, d).

Ejemplo 30

Tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

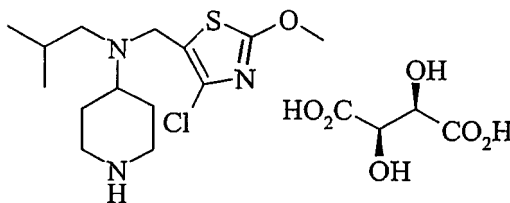


- (i) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,5 g, 21,23 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (2,63 g, 13,13 mmol), 2,4-dimetiltiazol-5-carboxaldehído (1,95 g, 13,81 mmol, Maybridge), ácido acético (0,80 ml, 13,98 mmol) y 1,2-dicloroetano (125 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en NaOH 2 N (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio concentrado al 0,5%/etanol al 5%/cloroformo, produciendo (2,93 g, al 69%) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dimetil-tiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 326,2 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,10 (2H, m a), 3,91 (2H, s), 2,88-2,79 (2H, m a), 2,73-2,66 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,86 (2H, d a), 1,48 (9H, s), 1,36-1,24 (3H, m).
- (ii) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,13 g, 5,33 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dimetiltiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (1,03 g, 3,18 mmol), isobutrialdehído (0,32 ml, 3,52 mmol), ácido acético (0,20 ml, 3,49 mmol) y 1,2-dicloroetano (35 ml). La reacción se agitó durante 25 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en NaOH 2 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y después el sulfato sódico se retiró por filtración. El producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40%/hexanos, produciendo (1,13 g, al 93%) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dimetil-tiazol-5-il)metil]-isobutilamino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 382,3 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,19 (2H, s a), 3,66 (2H, s), 2,67-2,56 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,22 (2H, d), 1,74-1,64 (4H, m), 1,48 (9H, s), 1,45-1,37 (1H, m), 0,90 (6H, d).
- (iii) Se añadió éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dimetil-tiazol-5-il)metil]-isobutil)-amino-piperidin-1-carboxílico (1,11 g, 2,92 mmol) a una solución agitada de diclorometano (5 ml) y anisol (9,0 ml, 82,8 mmol). La reacción se enfrió a 0°C. Después, se añadió ácido trifluoroacético (6,0 ml, 72,9 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y después durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se cargó en una columna SCX-2 prelavada (10 g) y se lavó con metanol (200 ml). Después, el producto se retiró por elución con amoniaco 2 M en metanol (100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo (0,70 g, al 85%) de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 282,2 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,67 (2H, s), 3,14 (2H, d a), 2,64 (3H, s), 2,56-2,50 (3H, m), 2,32 (3H, s), 2,25 (2H, d), 1,77-1,64 (4H, m), 1,50-1,38 (2H, m), 0,90 (6H, d).
- (iv) Se disuelven N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina (0,70 g, 2,49 mmol) y ácido L-tartárico (0,37 g, 2,49 mmol) en metanol (25 ml). La solución se agitó durante 1,5 h y se concentró. El sólido se secó en una estufa de vacío durante una noche, produciendo (1,05 g, al 98%) de tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 282,2 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 4,45 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,47 (2H, d a), 3,00-2,91 (2H, m), 2,88-2,79 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,34-2,30 (5H, m), 1,99 (2H, d a), 1,85-1,70 (3H, m), 0,93 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

Ejemplo 31

Tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxi-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina



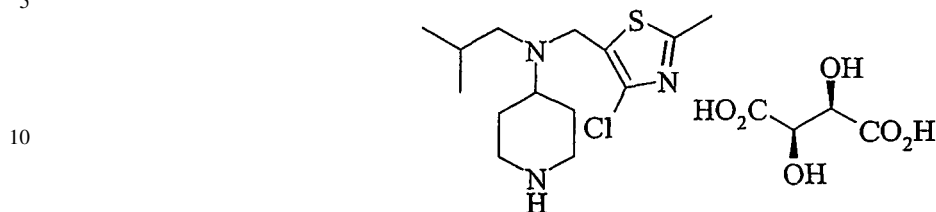
- (i) Se añaden etilenglicol (7,0 ml, 125,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,56 g, 2,94 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-tiazol-5-carboxaldehído (7,88 g, 43,3 mmol) en tolueno (100 ml). La reacción se calentó a reflujo y el agua se retiró por medio de un purgador Dean-Stark durante 4 h. La reacción se enfrió, se vertió en Na_2CO_3 al 20% (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El acetato de etilo se lavó con solución de salmuera saturada acuosa y se secó con Na_2SO_4 anhidro. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos, produciendo (9,42 g, al 96%) de 2,4-dicloro-5-([1,3]dioxolan-2-il)-tiazol: RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 6,07$ (1H, s), 4,18-3,99 (4H, m).
- (ii) Se añadió metóxido sódico (0,63 g, 11,66 mmol) a una solución de 2,4-dicloro-5-([1,3]dioxolan-2-il)-tiazol (2,00 g, 8,85 mmol) en metanol (20 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h, se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre una solución de salmuera acuosa saturada y acetato de etilo, se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 12,5%/hexanos, produciendo (1,12 g, al 93%) de 4-cloro-5-([1,3]dioxolan-2-il)-2-metoxitiazol: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 221,9$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 6,05$ (1H, s), 4,15-3,97 (7H, m).
- (iii) Se añadió HCl 5 N (10 ml) a una solución de 4-cloro-5-([1,3]dioxolan-2-il)-2-metoxitiazol (1,80 g, 8,13 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de 1 h, la reacción se vertió en NaOH 2 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El acetato de etilo se lavó con una solución de salmuera acuosa saturada, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos, produciendo (1,30 g, al 90%) de 4-cloro-2-metoxitiazol-5-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 178,0$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 9,95$ (1H, s), 4,22 (3H, s).
- (iv) Se prepara éster *tert*-butílico del ácido 4-{[(4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 70% por el procedimiento del ejemplo 30(i), usando 4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 362,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,10$ -4,00 (5H, m), 3,89 (2H, s), 2,88-2,79 (2H, m), 2,73-2,64 (1H, m), 1,88 (2H, d a), 1,48 (9H, s), 1,33-1,23 (3H, m).
- (v) Se prepara éster *tert*-butílico del ácido 4-{[(4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-il)metil]-isobutil-amino}-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 91% por el procedimiento del ejemplo 30(ii), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-{[(4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 418,3$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,20$ (2H, s a), 4,11 (3H, s), 3,64 (2H, s), 2,70-2,57 (3H, m), 2,24 (2H, d), 1,73-1,64 (4H, m), 1,49 (9H, s), 1,43-1,38 (1H, m), 0,90 (6H, d).
- (vi) Se prepara N-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxi-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 97% por el procedimiento del ejemplo 30(iii), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-{[(4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-il)metil]-isobutil}-amino-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 318,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,07$ (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,18-3,11 (2H, m), 2,61-2,52 (3H, m), 2,27 (2H, d), 1,78-1,59 (4H, m), 1,47-1,36 (2H, m), 0,90 (6H, d).
- (vii) Se prepara tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxi-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 98% por el procedimiento del ejemplo 30(iv) usando N-(2-metilpropil)-N-[(2-metoxi-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 318,2$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 4,44$ (2H, s), 4,06 (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,48 (2H, d a), 3,03-2,94 (2H, m), 2,91-2,82 (1H, m), 2,33 (2H, d), 2,00 (2H, d a), 1,84-1,71 (3H, m), 0,94 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

Ejemplo 32

Tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2-metil-4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

5



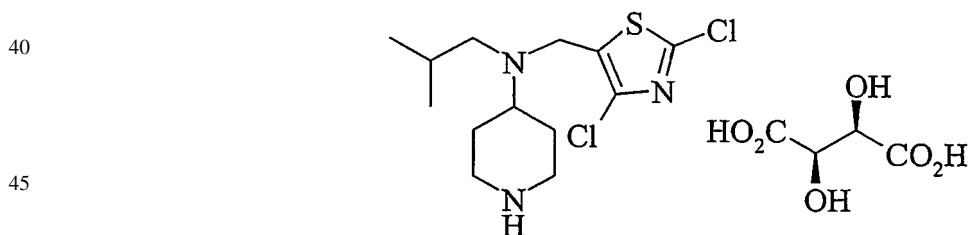
10

- 15 (i) Se añadió metil litio (10 ml, 16,0 mmol) a una solución enfriada (-78°C) de 2,4-dicloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol (3,00 g, 13,27 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml). La reacción se agitó durante 1 h, después se añadió yodometano (2,48 ml, 39,8 mmol) y la reacción se agitó durante 45 minutos. La reacción se interrumpió con agua, se vertió en una solución de salmuera acuosa saturada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). El acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos, produciendo (2,52 g, al 92%) de 4-cloro-5-([1,3]dioxolan-2-il)-2-metiltiazol: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 206,0 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 6,10 (1H, s), 4,18-4,01 (4H, m), 2,69 (3H, s).
- 20
- 25 (ii) Se prepara 4-cloro-2-metil-tiazol-5-carboxaldehído con un rendimiento del 88% por el procedimiento del ejemplo 31 (iii), usando 4-cloro-5-([1,3]dioxolan-2-il)-2-metil-tiazol: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 160,0 (M-1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 10,04 (1H, s), 2,80 (3H, s).
- 30 (iii) El compuesto del título se preparó por los procedimientos del ejemplo 30(i), 30(ii), 30(iii) y 30(iv) usando 4-cloro-2-metil-tiazol-5-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 302,2 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 4,44 (2H, s), 3,82 (2H, s), 3,48 (2H, d a), 3,02-2,92 (2H, m), 2,88-2,79 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,35 (2H, d), 2,00 (2H, d a), 1,85-1,69 (3H, m), 0,93 (6H, d).

35 Ejemplo 33

Tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina

40



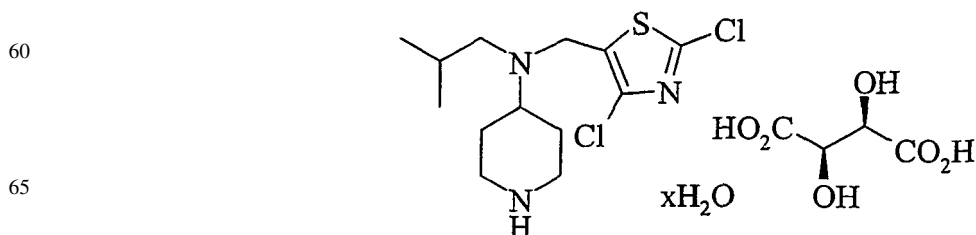
45

- 50 El compuesto del título se preparó por los procedimientos 30(i), 30(ii), 30(iii) y 30(iv) usando 2,4-dicloro-tiazol-5-carboxaldehído: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 322,1 (M+1); RMN ¹H (CD₃OD): δ = 4,02 (2H, s), 3,76 (2H, s), 3,30 (2H, d a), 2,90-2,74 (3H, m), 2,25 (2H, d), 1,81 (2H, d a), 1,73-1,61 (3H, m), 0,86 (6H, d).

55 Ejemplo 34

Tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina hidrato

60



65

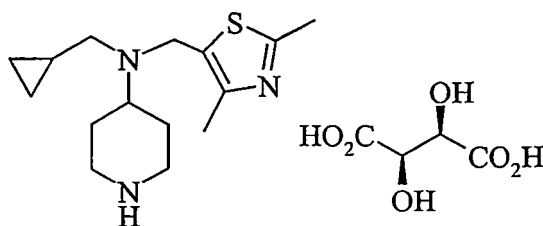
ES 2 345 261 T3

- (i) A una solución de 2,4-diclorotiazol-5-carboxaldehído (159,3 g, 0,88 mol) en 2,5 l de 1,2-dicloroetano se le añadieron éster *t*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (178,7 g, 0,89 mol, 1,02 equiv. mol) y ácido acético (53,6 g, 0,89 mol, 1,02 equiv. mol); la adición del ácido acético fue exotérmica, y la temperatura aumentó de 21°C a 26°C. La formación *in-situ* de imina se controló con RMNH; después de 1,5 h se formó la imina al 90%. Después, se añadió en tres fracciones triacetoxibromohidruro sódico (283 g, 1,3 mol, 1,5 equiv. mol) durante 10 minutos. Tiene lugar una reacción exotérmica y la temperatura alcanza 27°C. Después de 4,3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con 1,3 l de agua e hidróxido sódico (460 ml); la adición de hidróxido sódico fue exotérmica (T = 36°C). Después, la mezcla se inactivó con 2,5 l de metil *t*-butil éter (MTBE). La fase orgánica de color amarillo se lavó con 2,2 l de una solución al 3% de hidróxido sódico y después con 2 l de salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío, después se añadió 1 l de MTBE y se concentró de nuevo a sequedad para retirar el agua restante. Después, el producto en bruto de éster *t*-butílico del ácido 4-[[2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-amino]-piperidin-1-carboxílico se aisló en forma de un aceite de color amarillo 334 g (volviéndose cristalino durante una noche a temperatura ambiente), y el rendimiento bruto fue del 100% (HPLC 90% de área, KF = 0,2% de agua). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 366 (M+1); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 3,87 (2H, d a), 3,80 (2H, s), 2,66 (2H, s a), 2,50 (1H, m), 1,72 (2H, d a), 1,31 (10H, s), 1,09 (2H, m), RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃): δ = 155,13, 150,58, 135,65, 132,83, 79,96, 57,00, 54,64, 42,59, 32,77, 28,81.
- (ii) A una solución de éster *t*-butílico del ácido 4-[[2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-amino]-piperidin-1-carboxílico (330 g, 0,9 mol, 1 equiv. mol) en 3,5 l de MTBE se le añadió una suspensión de ácido acético (57,2 g, 0,95 mol, 1,06 equiv. mol), isobutiraldehído (97,3 g, 1,35 mol, 1,5 equiv. mol) y triacetoxiborohidruro sódico (305 g, 1,44 mol, 1,6 equiv. mol) en 0,5 l de MTBE. Una ligera exotermia da lugar a un incremento de temperatura de 24 a 26°C. Después de 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con 1,3 l de agua e hidróxido sódico al 30% (500 ml). La fase orgánica superior de color amarillo se lavó con 2 l de agua y después con 2 l de salmuera. Después, la fase orgánica se concentró al vacío. El producto en bruto se aisló en forma de un polvo de color amarillo, 395 g (HPLC 92% de área) contaminado con 7% de (2,4-dicloro-tiazol-5-il)-metanol. La purificación se realizó por disolución del producto en bruto en 900 ml de 8/2 de isopropanol/agua v/v, agitando a 80°C hasta que se completó la disolución, y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró a 0°C y se lavó con 150 ml de isopropanol frío. Después, la torta se secó al vacío a 50°C, proporcionando éster *t*-butílico del ácido 4-[[2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-iso-butil-amino]-piperidin-1-carboxílico en forma de un polvo cristalino de color blanco, 293 g (rendimiento del 78% para las dos primeras etapas). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 422 (M+1); RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ = 4,35 (2H, d a), 3,87 (2H, s), 2,80 (3H, m), 2,42 (2H, d), 1,86 (3H, m), 1,61 (11H, m), 1,06 (6H, d); RMN ¹³C (62 MHz, CDCl₃): δ = 155,02, 150,71, 137,29, 132,52, 79,95, 58,81, 58,44, 47,64, 43,93, 28,82, 28,03, 27,48, 21,03.
- (iii) A una mezcla de agua (850 ml) y ácido clorhídrico concentrado (240 ml) se le añadió gota a gota una solución de éster *t*-butílico del ácido 4-[[2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-isobutil-amino]-piperidin-1-carboxílico (304,5 g, 0,72 mol) en THF (600 ml) a 65°C. La adición y la reacción se completaron en 40 minutos. Después, el THF se separó al vacío y la fase acuosa residual se extrajo con 2 l MTBE (para retirar el (2,4-dicloro-tiazol-5-il)-metanol restante). Se neutraliza mediante la adición de NaOH (30%, 200 ml) y se extrajo dos veces con MTBE (1,5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 l) y después se aclararon (para retirar el material insoluble). Después, la fase orgánica se concentró al vacío, proporcionando 220 g de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina en forma de un polvo de color rosa. 95% de rendimiento (HPLC = 99% de área). Espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 322 (M+1); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,73 (2H, s), 3,17 (2H, m), 2,56 (3H, m), 2,31 (2H, d), 2,17 (1H, s, NH), 1,76 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,46 (2H, m), 0,92 (6H, d); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 20,6, 27,09, 28,88, 46,39, 47,20, 58,10, 58,52, 131,88, 137,30, 150,13.
- (iv) A una solución de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina (193,6 g, 0,6 mol) en 2 l THF a 65°C se le añadieron gota a gota cristales seminales y una solución de ácido L-tartárico (90,15 g, 0,6 mol, 1 equiv.) en 100 ml de agua durante 5 min (después de 15 min, la solución se volvió turbia y el producto empezó a cristalizar). Después de 3 h a 64°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se agitó durante 20 h más. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 10°C y se filtra; el sólido se lavó con 95/5 de THF frío/agua y se secó al vacío, proporcionando 245,8 g de tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina hemihidrato (rendimiento del 87%). RMN ¹H (250 MHz, DMSO d₆): δ = 3,97 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,24 (2H, d a), 2,77 (3H, m), 2,20 (2H, d), 1,63 (5H, m), 0,80 (6H, d); RMN ¹³C (62 MHz, DMSO d₆): δ = 175,09, 149,48, 138,32, 131,24, 72,39, 58,12, 55,08, 47,04, 43,29, 26,72, 24,60, 20,81.
- (v) Una suspensión de sal hemihidrato (218,6 g, 0,46 mol) en 1,5 l de THF y 75 ml de agua se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h a temperatura ambiente, se añadieron 15 ml de agua y la mezcla se agitó durante 2 h más para conseguir la transformación completa. Después, la mezcla se enfrió a 5°C y se filtró; la torta se secó a 50°C al vacío durante una noche, proporcionando 202,8 g del producto del título (rendimiento del 92%).

ES 2 345 261 T3

Ejemplo 35

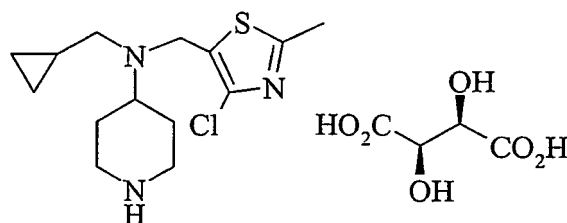
Tartrato de N-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina



- (i) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,80 g, 8,49 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dimetil-tiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (1,71 g, 5,25 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (0,44 ml, 5,89 mmol), ácido acético (0,32 ml), 5,59 mmol) y 1,2-dicloroetano (35 ml). La reacción se agitó durante 25 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en NaOH 2 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). El acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y después el sulfato sódico se retiró por filtración. El producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 40%, produciendo (1,98 g, al 99%) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[ciclopropilmetil-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)]-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 380,3$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,18$ (2H, s a), 3,74 (2H, s), 2,86-2,78 (1H, m), 2,70-2,60 (5H, m), 2,41 (2H, d), 2,32 (3H, s), 1,81-1,70 (2H, m), 1,50-1,39 (11H, m), 0,87-0,80 (1H, m), 0,53-0,46 (2H, m), 0,12-0,06 (2H, m).
- (ii) Se añadió éster *tert*-butílico del ácido 4-[[ciclopropilmetil-(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)]-amino}-piperidin-1-carboxílico (1,96 g, 5,18 mmol) a una solución agitada de diclorometano (5 ml) y anisol (9,0 ml, 82,8 mmol). La reacción se enfrió a 0°C. Después, se añadió ácido trifluoroacético (6,0 ml, 72,9 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y después durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se cargó en una columna SCX-2 prelavada (10 g) y se lavó con metanol (200 ml). Después, el producto se retiró por elución con amoniaco 2 M en metanol (100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo (1,25 g, al 87%) de N-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 280,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,75$ (2H, s), 3,19-3,11 (2H, m), 2,81-2,73 (1H, m), 2,65-2,52 (5H, m), 2,42 (2H, d), 2,32 (3H, s), 1,76 (3H, d a), 1,50-1,38 (2H, m), 0,89-0,80 (1H, m), 0,52-0,44 (2H, m), 0,11-0,05 (2H, m).
- (iii) Se disuelven N-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina (1,25 g, 4,46 mmol) y ácido L-tartárico (0,67 g, 4,46 mmol) en metanol (25 ml). La solución se agitó durante 1,5 h y se concentró. El sólido se secó en una estufa de vacío durante una noche, produciendo (1,86 g, al 97%) N-(ciclopropilmetil)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina tartrato: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 280,2$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 4,45$ (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,45 (2H, s a), 3,11-2,93 (3H, m), 2,62 (3H, s), 2,45 (2H, d), 2,32 (3H, s), 2,02 (2H, d a), 1,96-1,76 (2H, m), 0,95-0,85 (1H, m), 0,56-0,49 (2H, m), 0,17-0,10 (2H, m).

Ejemplo 36

Tartrato de N-(2-ciclopropilmetil)-N-[(4-cloro-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina



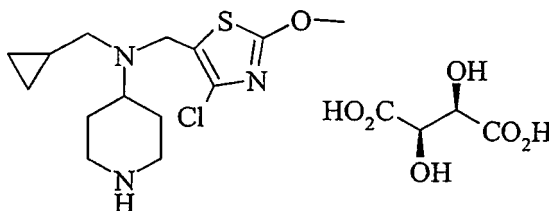
- (i) Se produce éster *tert*-butílico del ácido 4-[(4-cloro-2-metil-tiazol-5-ilmetil)-ciclopropilmetil-amino]-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 70% por el procedimiento del ejemplo 35(i), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-[(4-cloro-2-metil-tiazol-5-ilmetil)-amino]-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 400,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,19$ (2H, s a), 3,81 (2H, s), 2,84-2,74 (1H, m), 2,70-2,64 (4H, m), 2,43 (2H, d), 1,74 (3H, d a), 1,51-1,38 (11H, m), 0,87-0,79 (1H, m), 0,52-0,46 (2H, m), 0,14-0,07 (2H, m).

ES 2 345 261 T3

- (ii) Se prepara N-(ciclopropilmetil)-N-[(4-cloro-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 95% por el procedimiento del ejemplo 35(ii), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-[(4-cloro-2-metil-tiazol-5-ilmetil)-ciclopropilmetil-amino]-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 300,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,82$ (2H, s), 3,16 (2H, d a), 2,79-2,69 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,62-2,54 (2H, m), 1,78 (2H, d a), 1,68 (1H, s a), 1,50-1,37 (2H, m), 0,89-0,79 (1H, m), 0,52-0,46 (2H, m), 0,14-0,08 (2H, m).
- (iii) Se prepara tartrato de N-(ciclopropilmetil)-N-[(4-cloro-2-metil-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 91% por el procedimiento del ejemplo 35 (iii): espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 300,1$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 4,44$ (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,49 (2H, d a), 3,08-2,95 (3H, m), 2,65 (3H, s), 2,51 (2H, d), 2,03 (2H, d a), 1,86-1,74 (2H, m), 0,94-0,84 (1H, m), 0,56-0,49 (2H, m), 0,19-0,13 (2H, m).

15 Ejemplo 37

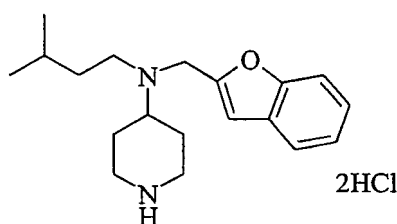
Tartrato de N-(2-ciclopropilmetil)-N-[(4-cloro-2-metoxi-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina



- (i) Se prepara éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-il)metil]-ciclopropilmetil-amino}-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 94% por el procedimiento del ejemplo 35(i), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-cloro-2-metoxitiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 416,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,19$ (2H, s a), 4,06 (3H, s), 3,73 (2H, s), 2,86-2,76 (1H, m), 2,71-2,62 (2H, m a), 2,43 (2H, d), 1,74 (2H, d a), 1,51-1,37 (1H, m), 0,88-0,80 (1H, m), 0,54-0,48 (2H, m), 0,15-0,08 (2H, m).
- (ii) Se prepara N-(ciclopropilmetil)-N-[(4-cloro-2-metiloxi-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 97% por el procedimiento del ejemplo 35(ii), usando éster *tert*-butílico del ácido 4-[[4-cloro-2-metoxi-tiazol-5-il)metil]-ciclopropilmetil-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 316,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,07$ (3H, s), 3,75 (2H, s), 3,19-3,12 (2H, m), 2,80-2,71 (1H, m), 2,63-2,55 (2H, m), 2,45 (2H, d), 1,78 (2H, d a), 1,59 (1H, s a), 1,50-1,37 (2H, m), 0,89-0,80 (1H, m), 0,54-0,47 (2H, m), 0,15-0,09 (2H, m).
- (iii) Se prepara tartrato de N-(ciclopropilmetil)-N-[(4-cloro-2-metiloxi-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 98% por el procedimiento del ejemplo 35(iii): espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 316,1$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 4,44$ (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,45 (2H, d a), 3,10-2,97 (3H, m), 2,51 (2H, d), 2,03 (2H, d a), 1,85-1,74 (2H, m), 0,95-0,87 (1H, m), 0,58-0,52 (2H, m), 0,20-0,13 (2H, m).

Ejemplo 38

Diclorhidrato de N-(3-metilbutil)-N-[(benzofuran-2-il)metil]piperidin-4-amina

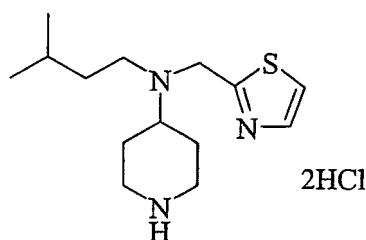


ES 2 345 261 T3

- (i) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (24,9 g, 117,48 mmol) a una solución agitada de 1-Boc-4-piperidona (15,6 g, 78,3 mmol), *iso*-amilamina (10,0 ml, 86,15 mmol) y diclorometano (400 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (150 ml x 3). El diclorometano se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, produciendo (19,99 g) de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-metil-butilamino)-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 271 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,05 (2H, s a), 2,84-2,73 (2H, m a), 2,67-2,55 (2H, m), 1,84 (2H, d a), 1,67-1,58 (1H, m), 1,51-1,44 (10H, m), 1,41-1,33 (2H, m), 1,30-1,18 (2H, m), 0,90 (6H, d).
- (ii) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,88 g, 4,16 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-metil-butilamino)-piperidin-1-carboxílico (0,75 g, 2,77 mmol), benzofuran-2-carboxaldehído (0,50 g, 3,46 mmol) y diclorometano (14 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml x 3). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró. El producto en bruto se concentró en un evaporador rotatorio, se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 0-30% de (1:2 de (NH₄OH al 10% en metanol):etanol), produciendo (1,17 g) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[benzofuran-2-il]metil]-(3-metilbutil)-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 401 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,57-7,41 (2H, m), 7,30-7,16 (2H, m), 6,55 (1H, s), 4,15 (2H, s a), 3,81 (2H, s), 2,75-2,56 (6H, m), 1,80 (2H, d a), 1,63-1,53 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,42-1,33 (1H, m), 0,92-0,85(6H, m).
- (iii) Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml, 195 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-[[benzofuran-2-il]metil]-(3-metilbutil)-amino}-piperidin-1-carboxílico (1,17 g, 2,92 mmol) en diclorometano (15 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y al residuo se le añadió agua. La solución se cargó en una columna SCX-2 (10 g) y se lavó con agua (20 ml) y metanol (20 ml). Después, el producto se retiró por elución con amoníaco 2 M en metanol (30 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo (0,77 g) de N-(3-metil-butil)-N-[[benzofuran-2-il]metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 301 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,52-7,43 (2H, m), 7,25-7,16 (2H, m), 6,56 (1H, s), 3,81 (2H, s), 3,14 (2H, d a), 2,72-2,52 (5H, m), 1,86-1,75 (3H, m a), 1,64-1,34 (5H, m), 0,92-0,83 (6H, m).
- (iv) Se disuelve N-(3-metilbutil)-N-[[benzofuran-2-il]metil]piperidin-4-amina (0,09 g, 0,28 mmol) en metanol (2 ml). Se añadió HCl 2,0 M en éter dietílico (0,29 ml, 0,57 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró y el sólido se secó al vacío (60°C) durante una noche, produciendo (0,77 g) de diclorhidrato de N-(3-metilbutil)-N-[[benzofuran-2-il]metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 301 (M+1).

40 Ejemplo 39

Diclorhidrato de N-(3-metilbutil)-N-[(1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina



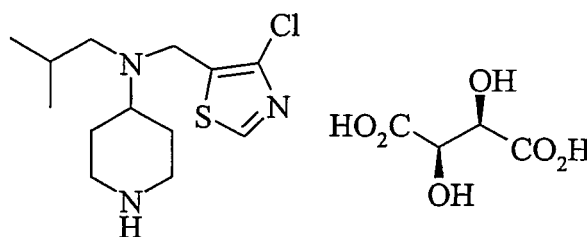
- (i) Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,30 g, 1,42 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(3-metil-butilamino)-piperidin-1-carboxílico (0,19 g, 0,71 mmol), 2-tiazolcarboxaldehído (0,12 ml, 1,42 mmol) y diclorometano (3,5 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Al residuo se le añadió agua y la solución se cargó en una columna SCX-2 (10 g) y se lavó con agua (20 ml) y metanol (20 ml). Después, el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol (30 ml). El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-50%/hexanos, produciendo (0,20 g) éster *tert*-butílico del ácido de 4-[[3-metil-butil]-[(tiazol-2-il)-metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 368 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,67 (1H, d), 7,23 (1H, d), 4,17 (2H, s a), 3,93 (2H, s), 2,72-2,54 (5H, m), 1,78 (2H, d a), 1,7-1,57 (2H, m), 1,45-1,41 (10H, m), 1,40-1,32 (2H, m), 0,87 (6H, d).

ES 2 345 261 T3

- (iii) Se añadió ácido trifluoroacético (2,7 ml, 35 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-[(3-metil-butil)-[(tiazol-2-il)-metil]-ami-no]-piperidin-1-carboxílico (0,20 g, 0,55 mmol) en diclorometano (2,7 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se cargó en una columna SCX-2 (5 g) y se lavó con agua (50 ml) y metanol (50 ml). Después, el producto se retiró por elución con amoniaco 2 M en metanol (100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo (0,14 g) de N-(3-metilbutil)-N-[(1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 268$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,67$ (1H, d), 7,22 (1H, d), 3,95 (2H, s), 3,16-3,09 (2H, m), 2,67-2,49 (5H, m), 1,81 (2H, d), 1,69-1,57 (2H, m), 1,50-1,32 (4H, m), 0,87 (6H, d).
- (iv) Se disuelve N-(3-metilbutil)-N-[(1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina (0,13 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml). Se añadió HCl 1,0 M (1,93 ml), 1,93 mmol y la solución se puso en condiciones de liofilización, produciendo (0,166 g) de diclorhidrato de N-(3-metilbutil)-N-[(1,3-tiazol-2-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 268$ (M+1); RMN ^1H (DMSO-d_6): $\delta = 9,49$ -9,41 (1H, d), 9,28-9,19 (1H, m), 7,94 (2H, dd), 6,42 (1H, s), 4,77 (2H, s), 3,67-3,56 (1H, m), 3,38 (2H, d), 3,17-3,09 (2H, m), 2,94-2,82 (2H, m), 2,95-2,81 (2H, m), 2,31 (2H, s), 2,21-2,08 (2H, m), 1,68-1,46 (3H, m), 0,84 (6H, d).

Ejemplo 40

Tartrato de N-(2-metilpropil)-N-[(4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina



Procedimiento 1

- (i) Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexanos, 0,50 ml, 0,8 mmol) a una solución enfriada (-78°C) de (2,4-dicloro-tiazol-5-ilmetil)-isobutil-piperidin-4-il-amina (0,0995 g, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro. Después de agitar durante 1 h a -78°C , se añadió NaHCO_3 acuoso saturado, después se vertieron 100 ml de NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con NH_4OH al 1%/etanol al 10%/cloroformo, produciendo (0,069 g, al 78%) N-(2-metilpropil)-N-[(4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 288,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,64$ (1H, s), 3,81 (2H, s), 3,16 (2H, d), 2,60-2,49 (3H, m), 2,32 (2H, d), 1,82-1,62 (4H, m), 1,53-1,39 (2H, m), 0,91 (6H, d).
- (ii) Se prepara tartrato N-(2-metilpropil)-N-[(4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina con un rendimiento del 93% por el del ejemplo 35(iii), usando N-(2-metilpropil)-N-[(4-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 288,1$ (M+1); RMN ^1H (CD_3OD): $\delta = 8,91$ (1H, s), 4,44 (2H, s), 3,90 (2H, s), 3,48 (2H, d), 3,03-2,93 (2H, m), 2,89-2,81 (1H, m), 2,37 (2H, d), 2,03 (2H, d), 1,86-1,70 (3H, m), 0,94 (6H, d).

Procedimiento 2

- (i) Añadir ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,70 g, 8,94 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-tiazol-5-carbaldehído (21,05 g, 116 mmol), etilenglicol (20,0 ml, 359 mmol) y tolueno anhidro (300 ml). Añadir un purgador Dean-Stark y calentar la reacción a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 7 h. Enfriar la reacción y verterla en carbonato sódico al 10% (300 ml). Extraer con acetato de etilo (3 x 150 ml) y lavar con salmuera (150 ml). Secar el acetato de etilo sobre sulfato sódico y después retirar el sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos, produciendo 24,77 g (95%) de 2,4-dicloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 225,9$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 6,08$ (s, 1H), 4,19-4,03 (m, 4H).
- (ii) Añadir lentamente *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 44,0 ml, 110 mmol) a una solución agitada de 2,4-dicloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol (19,33 g, 85,5 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (400 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Agitar durante 1,5 h a -78°C y después inactivar con agua y verter la reacción en salmuera (300 ml). Extraer con acetato de etilo (3 x 200 ml), secar sobre sulfato sódico y retirar el

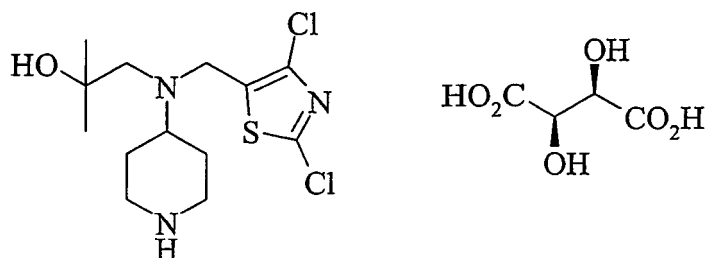
ES 2 345 261 T3

sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexanos, produciendo 15,27 g (93%) de 4-cloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 192,0$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,75$ (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,22-4,04 (m, 4H).

- 5
- (iii) Añadir HCl 5 N (50 ml, 250 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-tiazol (19,2482 g, 100 mmol) y tetrahidrofurano (250 ml). Agitar la reacción durante 1,5 h a temperatura ambiente. Verter la reacción en salmuera (300 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 100 ml). Lavar el acetato de etilo con bicarbonato sódico saturado (150 ml) y después con salmuera (100 ml). Secar el acetato de etilo sobre sulfato sódico y retirar el sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos, produciendo 13,09 g (88%) de 4-cloro-tiazol-5-carbaldehído: RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 10,13$ (s, 1H), 9,04 (s, 1H).
- 10
- (iv) Añadir triacetoxiborohidruro sódico (30,50 g, 144 mmol) a una solución agitada de 4-amino-1-*N*-Boc-piperidina (18,00 g, 89,9 mmol), 4-cloro-tiazol-5-carbaldehído (13,09 g, 88,7 mmol), ácido acético (5,5 ml, 96,1 mmol) y 1,2-dicloroetano (350 ml). Agitar la reacción durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Verter la reacción en NaOH 2 N (400 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 150 ml). Lavar el acetato de etilo con salmuera (2 x 150 ml). Secar el acetato de etilo sobre sulfato sódico y después retirar el sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 75%/hexanos y después con acetato de etilo al 100%, produciendo 21,78 g (74%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[[4-cloro-tiazol-5-il)metil]-amino]-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 332,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,67$ (s, 1H), 4,10-4,02 (m, 4H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,74-2,67 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37-1,28 (m, 3H).
- 15
- (v) Añadir triacetoxiborohidruro sódico (24,00 g, 113 mmol) a una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 4-[[4-cloro-tiazol-5-il)metil]-amino]-piperidin-1-carboxílico (21,78 g, 65,6 mmol), isobutiraldehído (9,0 ml, 99,1 mmol), ácido acético (4,0 ml, 69,9 mmol) y 1,2-dicloroetano (260 ml). Agitar la reacción durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Verter la reacción en NaOH 2 N (300 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 50 ml). Lavar el acetato de etilo con salmuera (2 x 150 ml). Secar el acetato de etilo sobre sulfato sódico y después retirar el sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 25%/hexanos, produciendo 24,67 g (97%) de éster *terc*-butílico del ácido 4-[[4-cloro-tiazol-5-il)metil]-isobutil-amino]-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 388,2$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,65$ (s, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,63-2,56 (m, 3H), 2,29 (d, 2H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,50-1,41 (m, 11H), 0,92 (d, 6H).
- 20
- (vi) Añadir éster *terc*-butílico del ácido 4-[[4-cloro-tiazol-5-il)metil]-isobutil-amino]-piperidin-1-carboxílico (23,49 g, 60,6 mmol) a diclorometano (140 ml) y enfriar a 0°C. Añadir lentamente ácido trifluoroacético (47,0 ml, 610 mmol) y agitar durante 15 minutos a 0°C y durante tres horas a temperatura ambiente. Enfriar la reacción a 0°C y añadir lentamente NaOH 2 N enfriado (400 ml). Extraer con acetato de etilo (3 x 200 ml) y lavar con NaOH 2 N (100 ml) y después con salmuera (100 ml). Secar el acetato de etilo sobre sulfato sódico y después retirar el sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio concentrado al 1,2%/etanol al 12%/cloroformo y después con hidróxido de amonio concentrado al 2%/etanol al 20%/cloroformo, produciendo 15,59 g (89%) de [[4-cloro-tiazol-5-il)metil]-isobutil-piperidin-4-il-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 288,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,63$ (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,17-3,14 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 3H), 2,32 (d, 2H), 1,79-1,65 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).
- 25
- (vii) Añadir ácido L-tartárico (8,08 g, 53,8 mmol) a etanol absoluto (300 ml) y calentar hasta que el ácido L-tartárico esté en solución. Añadir esta solución caliente de ácido L-tartárico a [[4-cloro-tiazol-5-il)metil]-isobutil-piperidin-4-il-amina (15,50 g, 53,9 mmol) en etanol absoluto (200 ml) a temperatura ambiente. Agitar durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Enfriar la reacción a 0°C y retirar el sólido por filtración. Lavar el sólido con etanol absoluto frío y secar en una estufa de vacío a 50°C, produciendo 22,16 g (94%) de L-tartrato de [[4-cloro-tiazol-5-il)metil]-isobutil-piperidin-4-il-amina: espectro de masas (nebulización iónica): $m/z = 288,1$ (M+1); RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 8,91$ (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,37 (d, 2H), 2,03-2,00 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 3H), 0,94 (d, 6H); CL/EM (de 90/5/5 a 0/95/5 de agua/acetronitrilo/ácido fórmico al 5% en agua) EM XTerra C₁₈ 2,1 mm x 50 mm x 3,5 micrómetros: Tr 0,96 minutos, pureza: 100%.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

Ejemplo 41

Tartrato de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina



- (i) Añadir triacetoxiborohidruro sódico (1,70 g, 8,02 mmol) a una solución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (1,0124 g, 5,06 mmol), 2,4-dicloro-tiazol-5-carbaldehído (1,0113 g, 5,56 mmol), ácido acético glacial (0,31 ml, 5,42 mmol) y 1,2-dicloroetano (40 ml). Agitar durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Verter la reacción en NaOH 2 N (100 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 100 ml). Secar el acetato de etilo sobre sulfato sódico y después retirar el sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 35%/hexanos y después con acetato de etilo al 100%, produciendo 1,1547 g (62%) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 366,1 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,04 (s a, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,48-1,39 (m, 10H), 1,33-1,23 (m, 2H).
- (ii) Añadir 2,2-dimetil-oxirano (3,0 ml, 33,3 mmol) a una suspensión agitada de perclorato de litio (3,39 g, 31,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml). Agitar durante una hora en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Añadir éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-amino}-piperidin-1-carboxílico (1,1337 g, 3,10 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 ml). Calentar la reacción a reflujo durante 72 horas en una atmósfera de nitrógeno. Verter la reacción en bicarbonato sódico saturado (100 ml) y extraer con acetato de etilo (3 x 100 ml). Secar el acetato de etilo sobre sulfato sódico y después retirar el sulfato sódico por filtración. Concentrar en un evaporador rotatorio y purificar el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexanos, produciendo 0,4527 g (33%) de éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-piperidin-1-carboxílico: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 438,2 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,22 (s a, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,67-2,59 (m, 3H), 2,50 (s, 2H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,60 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47-1,35 (m, 1H), 1,23 (s, 6H).
- (iii) Añadir éster *tert*-butílico del ácido 4-[(2,4-dicloro-tiazol-5-il)metil]-(2-hidroxi-2-metil-propil)-amino}-piperidin-1-carboxílico (0,4487 g, 1,02 mmol) a una solución agitada de diclorometano (60 ml) y anisol (9,0 ml, 82,8 mmol). Enfriar la reacción a 0°C. Añadir el ácido trifluoroacético (6,0 ml, 72,9 mmol). Agitar la reacción durante 10 minutos a 0°C y después durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se cargó directamente en un cartucho SCX-2 precargado de 10 g y se lavó con metanol (200 ml). Después, el producto se retiró por elución con amoníaco 2 M en metanol (100 ml) y se concentró en un evaporador rotatorio, produciendo 0,3448 g (99%) de N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 338,1 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,97 (s, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,59-2,53 (m, 5H), 1,80-1,70 (m, 4H), 1,49-1,39 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).
- (iv) Añadir ácido L-tartárico (0,1504 g, 1,00 mmol) a una solución agitada de metanol (12 ml) y N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-N-[(2,4-dicloro-1,3-tiazol-5-il)metil]piperidin-4-amina (0,3386 g, 1,00 mmol). Agitar la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Concentrar en un evaporador rotatorio, produciendo 0,4775 g (97%) del producto del título: espectro de masas (nebulización iónica): m/z = 338,1 (M+1); CL/EM (de 90/5/5 a 0/95/5 de agua/acetonitrilo/ácido fórmico al 5% en agua) EM XTerra C₁₈ 2,1 mm x 50 mm x 3,5 micrómetros: Tr 1,64 minutos, pureza: >99%; RMN ¹H (CD₃OD): δ = 4,44 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la captación de una o más monoaminas seleccionadas de serotonina, norepinefrina y dopamina. Funcionan inhibiendo selectivamente una o más de las proteínas transportadoras de aminas biogénicas (serotonina, norepinefrina y dopamina). Sus perfiles de selectividad pueden determinarse usando los ensayos descritos a continuación (véase también J. Gobel, D.L Saussy y Goetz A., J. Pharmacol. Toxicol. (1999), 42, 237-244). Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran preferentemente un valor K_i menor de 500 nM en una o más de estas proteínas transportadoras como se determina usando el ensayo de escintilación por proximidad como se describe a continuación. Los compuestos de fórmula (I) que se han ilustrado anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran un valor de K_i menor de 100 nM en una

o más de estas proteínas transportadoras de monoaminas como se determina usando los ensayos descritos posteriormente. Los compuestos preferidos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran un valor de K_i menor de 50 nM en una o más de estas proteínas transportadoras de monoaminas. Los compuestos especialmente preferidos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables muestran un valor de K_i menor de 20 nM en una o más de estas proteínas transportadoras monoaminas. Preferentemente, los compuestos de la presente invención que inhiben selectivamente uno de los tres transportadores de amina biogénica lo hacen en relación a los otros dos transportadores por un factor de al menos cinco, más preferentemente por un factor de al menos diez. Preferentemente, los compuestos de la presente invención inhiben selectivamente dos de los tres transportadores de amina biogénica lo hacen en relación al otro transportador por un factor de al menos cinco, más preferentemente por un factor de al menos diez.

Los transportadores de aminas biogénicas controlan la cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica. La inhibición del transportador respectivo conduce a un aumento de ese neurotransmisor. La inhibición de los transportadores individuales puede estudiarse mediante un ensayo sencillo de unión competitiva usando radioligandos selectivos para el sitio transportador expresado humano. Los compuestos pueden compararse con respecto a selectividad y potencia en el transportador de norepinefrina humana (hNET), el transportador de h-serotonina (hSERT) y el transportador de h-dopamina (hDAT) usando membranas preparadas de células HEK293 que expresan el sitio transportador respectivo.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención también tienen una interacción reducida (como sustrato y como inhibidor) con la enzima hepática Citocromo P450 (CYP2D6). Es decir, muestran preferentemente menos del 75% de metabolismo mediante la ruta CYP2D6 de acuerdo con el ensayo de sustrato de CYP2D6 descrito más adelante y muestran preferentemente una $CI_{50} > 6 \mu M$ de acuerdo con el ensayo de inhibidor de CYP2D6 descrito más adelante.

25

Generación de líneas celulares estables que expresan los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humanas

Para generar líneas celulares estables que expresan los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humanas, se usan técnicas de clonación molecular convencionales. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se usa para aislar y amplificar cada uno de los tres ADNc de longitud completa de una genoteca de ADNc adecuada. Los cebadores para PCR se diseñan usando los siguientes datos de secuencias publicados:

Transportador de dopamina humana: GenBank M95167. Referencia: Vandenberg DJ, Persico AM y Uhl GR. Un ADNc de transportador de dopamina humana predice la glicosilación reducida, presenta un nuevo elemento repetitivo y proporciona los RFLP de TaqI racialmente dimórfico. *Molecular Brain Research* (1992) volumen 15, páginas 161-166.

Transportador de norepinefrina humana: GenBank M65105. Referencia: Pacholczyk T, Blakely, RD y Amara SG. Clonación de expresión de un transportador de noradrenalina humana sensible a cocaína y antidepresivos. *Nature* (1991) volumen 350, páginas 350-354.

Transportador de serotonina humana: GenBank L05568. Referencia: Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V y Blakely RD. Transportador de serotonina humana sensible a antidepresivo y cocaína: clonación molecular, expresión y localización cromosómica. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* (1993) volumen 90, páginas 2542-2546.

Los productos de PCR se clonan en un vector de expresión de mamíferos (por ejemplo, pcDNA3.1 (Invitrogen)) usando técnicas convencionales de ligamiento. Las construcciones se usan después para transfectar de forma estable células HEK293 usando un reactivo de lipofección disponible en el mercado (Lipofectamine™-Invitrogen) siguiendo el protocolo del fabricante.

Ensayo de Unión a Norepinefrina

La capacidad de los compuestos para competir con [3H]-Nisoxetina por sus sitios de unión en membranas de norepinefrina humana clonadas se usa como una medida de su capacidad para bloquear la captación de norepinefrina mediante su transportador específico.

60

Preparación de Membrana

Se homogeneizan concentrados celulares de producción a gran escala de células HEK-293 que expresan transportadores de noradrenalina humana clonada en 4 volúmenes de Tris HCl 50 mM que contiene NaCl 300 mM y KCl 5 mM, pH 7,4. El homogenato se centrifuga dos veces (40.000 g, 10 min, 4°C) con resuspensión de sedimento en 4 volúmenes de tampón Tris.HCl después de la primera centrifugación y 8 volúmenes después de la segunda centrifugación. El homogenato suspendido se centrifuga (100 g, 10 min, 4°C) y se mantiene el sobrenadante y se recentrifuga

ES 2 345 261 T3

(40.000 g, 20 min, 4°C). El sedimento se resuspende en tampón Tris.HCl que contiene los reactivos anteriores junto con sacarosa al 10% p/v y fluoruro de fenilmetilsulfonil (PMSF) 0,1 mM. La preparación de membrana se almacena en alícuotas (1 ml) a -80°C hasta que sea requerido. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determina usando un kit reactivo de ensayo de proteína del ácido bicinconínico (BCA) (disponible de Pierce).

5

Ensayo de Unión a [3H]-Nisoxetina

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se preparó para contener lo siguiente:

10

50 μ l de hidrocloreuro de [N-metil-³H]-Nisoxetina 2 mM (70-87 Ci/mmol, de NEN Life Science Products)

75 μ l de tampón de ensayo (Tris.HCl 50 mM, pH 7,4 que contiene NaCl 300 mM y KCl 5 mM)

15

25 μ l compuesto de ensayo, tampón de ensayo (unión total) o Desipramina HCl 10 μ M (unión no específica)

50 μ l de perlas SPA de poli (viniltolueno) cubiertas de aglutinina de germen de trigo (WGA PVT) (Amersham Biosciences RPNQ0001) (10 mg/ml)

20

50 μ l de membrana (0,2 mg de proteína por ml).

Las placas de microtitulación se incuban a temperatura ambiente durante 10 horas antes de su lectura en un contador de escintilación Trilux. Los resultados se analizan usando un programa de ajuste de bandas automático (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) para proporcionar valores de K_i para cada uno de los compuestos del ensayo.

25

Ensayo de Unión a Serotonina

La capacidad de un compuesto de ensayo para competir con [³H]-citalopram por sus sitios de unión en membranas de serotonina humana clonada se usa como una medida de su capacidad para bloquear la captación de serotonina a través de su transportador específico (Ramamoorthy, S., Giovanetti, E., Qian, Y., Blakely, R., (1998) J. Biol. Chem. 273,2458).

35

Preparación de la Membrana

La preparación de la membrana es esencialmente similar a la descrita anteriormente para la membrana que contiene el transportador de norepinefrina. La preparación de membrana se almacena en alícuotas (1 ml) a -70°C hasta que sea necesario. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determina usando el kit reactivo del ensayo de proteína BCA.

40

Ensayo de Unión a [³H]-Citalopram

45

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se preparó para contener lo siguiente:

50 μ l de [³H]-Citalopram 2 nM (60-86 Ci/mmol, Amersham Biosciences)

50

75 μ l de tampón de ensayo (Tris.HCl 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 150 mM y KCl 5 mM)

25 μ l de compuesto diluido, tampón de ensayo (unión total) o fluoxetina 100 μ M (unión no específica)

50 μ l de perlas WGA PVT SPA (40 mg/ml)

55

50 μ l de preparación de membrana (0,4 mg de proteína por ml).

Las placas de microtitulación se incuban a temperatura ambiente durante 10 horas antes de la lectura en un contador de escintilación Trilux. Los resultados se analizan usando un programa de ajuste de bandas automático (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) para proporcionar valores de K_i (nM) para cada uno de los compuestos de ensayo.

60

Ensayo de Unión a Dopamina

65

La capacidad para competir con [³H]-WIN35.428 por sus sitios de unión en membranas celulares humanas que contienen transportador de dopamina humana clonado se usa como medida de su capacidad para bloquear la captación de dopamina a través de su transportador específico (Ramamoorthy et al 1998 cita anterior).

ES 2 345 261 T3

Preparación de Membrana

Es esencialmente la misma que la descrita anteriormente para membranas que contienen transportador de serotonina humana clonada.

Ensayo de Unión a [³H]-WIN35.428

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se preparó para contener lo siguiente:

50 μ l de [³H]-WIN35.428 4 nM (84-87Ci/mmol, de NEN Life Science Products)

75 μ l de tampón de ensayo (Tris.HCl 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 150 mM y KCl 5 mM)

25 μ l de compuesto diluido, tampón de ensayo (unión total) o nomifensina 100 μ M (unión no específica)

50 μ l de perlas WGA PVT SPA (10 mg/ml)

50 μ l de preparación de membrana (0,2 mg de proteína por ml).

Las placas de microtitulación se incuban a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de la lectura en un contador de escintilación Trilux. Los resultados se analizan usando un programa de ajuste de bandas automático (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) para proporcionar valores de K_i para cada uno de los compuestos de ensayo.

Ensayos de CYP2D6

El citocromo P450 2D6 (CYP2D6) es una enzima de mamífero que se asocia comúnmente con el metabolismo de aproximadamente el 30% de los compuestos farmacéuticos. Además, esta enzima muestra polimorfismo genético, dando como resultado la presencia de metabolizadores tanto normales como pobres en la población. Una baja implicación de CYP2D6 en el metabolismo de los compuestos (es decir siendo el compuesto un sustrato pobre de CYP2D6) es deseable para reducir cualquier variabilidad de sujeto a sujeto en la farmacocinética del compuesto. También, son deseables los compuestos con un potencial inhibidor bajo para CYP2D6 con el fin de evitar interacciones fármaco-fármaco con fármacos co-administrados que son sustratos de CYP2D6. Los compuestos pueden ensayarse como sustratos y como inhibidores de esta enzima mediante los siguientes ensayos.

Ensayo de sustrato de CYP2D6

Principio

Este ensayo determina el alcance de la implicación de la enzima CYP2D6 en el metabolismo oxidativo total de un compuesto en microsomas. Los compuestos preferidos de la presente invención muestran menos del 75% del metabolismo total mediante la ruta CYP2D6.

Para este ensayo *in vitro*, el alcance del metabolismo oxidativo en microsomas de hígado humano (HLM) se determina después de una incubación de 30 minutos en ausencia y presencia de quinidina, un inhibidor químico específico de CYP2D6. La diferencia en el alcance de metabolismo en ausencia y presencia del inhibidor indica la implicación de CYP2D6 en el metabolismo del compuesto.

Materiales y Procedimientos

Los microsomas de hígado humano (mezcla de 20 donantes diferentes, género mixto) se adquirieron de Human Biologics (Scottsdale, AZ, USA). La quinidina y β -NADPH (β -Nicotinamida Adenin Dinucleótido Fosfato, forma reducida, sal de tetrasodio) se adquirieron en Sigma (St. Louis, MO, USA). Los reactivos y disolventes restantes son de calidad analítica. Una solución madre de la nueva entidad química (NEQ) se preparó en una mezcla de acetonitrilo/agua para alcanzar una concentración final de acetonitrilo en la incubación por debajo de 0,5%.

La mezcla de incubación microsomal (volumen total 0,1 ml) contiene la NEQ (4 μ M), β -NADPH (1 mM), las proteínas microsomales (0,5 mg/ml) y quinidina (0 ó 2 μ M) en tampón de fosfato de sodio 100 mM pH 7,4. La mezcla se incubó durante 30 minutos a 37°C en un baño de agua con agitación. La reacción se termina mediante la adición de acetonitrilo (75 μ l). Las muestras se someten a agitación vorticial y las proteínas desnaturalizadas se retiraron por centrifugación. La cantidad de NEQ en el sobrenadante se analiza por cromatografía líquida/espectrometría de masas (LC/MS) después de la adición de un patrón interno. También se toma una muestra al comienzo de la incubación (t = 0) y se analiza de forma similar.

ES 2 345 261 T3

El análisis de la NEQ se realiza por cromatografía líquida/espectrometría de masas. Se inyectan diez μl de muestras diluidas (dilución 20 veces en fase móvil) en una columna Spherisorb CN, 5 μM y 2,1 mm x 100 mm (Waters corp. Milford, MA, USA). La fase móvil constituida por una mezcla de disolvente A/disolvente B, 30/70 (v/v) se bombea (Alliance 2795, Waters corp Milford, MA, USA) a través de la columna a un caudal de 0,2 ml/minuto. El disolvente A y el disolvente B son una mezcla de formato de amonio 5×10^{-3} M pH 4,5/metanol en las proporciones 95/5 (v/v) y 10/90 (v/v), para el disolvente A y disolvente B respectivamente. La NEQ y el patrón interno se cuantifican controlando sus iones moleculares usando un espectrómetro de masas ZMD o ZQ (Waters-Micromass corp, Manchester, UK), que funciona en una ionización de electropulverización positiva.

El alcance de la implicación de CYP2D6 (% de implicación de CYP2D6) se calcula comparando el alcance del metabolismo en ausencia y en presencia de quinidina en la incubación.

El alcance de metabolismo sin inhibidor (%) se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{(\text{respuesta NEQ en muestras sin inhibidor}) \text{ tiempo } 0 - (\text{respuesta NEQ en muestras sin inhibidor}) \text{ tiempo } 30}{(\text{respuesta NEQ en muestra sin inhibidor}) \text{ tiempo } 0} \times 100$$

El grado del metabolismo con inhibidor (%) se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{(\text{respuesta NEQ en muestras sin inhibidor}) \text{ tiempo } 0 - (\text{respuesta NEQ en muestras con inhibidor}) \text{ tiempo } 30}{(\text{respuesta NEQ en muestra sin inhibidor}) \text{ tiempo } 0} \times 100$$

en el que la respuesta NEQ es el área de la NEQ dividido por el área del patrón interno en el cromatograma del análisis LC/MS, el tiempo 0 y el tiempo 30 corresponden a los 0 y 30 minutos del tiempo de incubación.

El % de implicación de CYP2D6 se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{(\% \text{ del alcance de metabolismo sin inhibidor}) - (\% \text{ del alcance del metabolismo con inhibidor})}{\% \text{ del alcance del metabolismo sin inhibidor}} \times 100$$

Ensayo de inhibidor de CYP2D6

Principio

El ensayo del inhibidor CYP2D6 evalúa el potencial de un compuesto para inhibir CYP2D6. Esto se realiza por la medición de la inhibición de la actividad 1'-hidroxilasa del bufuralol por el compuesto comparado con un control. La 1'-hidroxilación del bufuralol es una reacción metabólica específica de CYP2D6. Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una CI_{50} superior a 6 μM para actividad CYP2D6, siendo la CI_{50} la concentración del compuesto que da el 50% de inhibición de la actividad CYP2D6.

Material y Procedimientos

Los microsomas de hígado humano (mezcla de 20 donantes distintos, género mixto) se adquieren de Human Biologics (Scottsdale, AZ). El β -NADPH se adquiere en Sigma (St. Louis, MO). El bufuralol se adquiere en Ultrafine (Manchester, UK). Todos los otros reactivos y disolventes son de calidad analítica.

La mezcla de incubación microsomal (volumen total 0,1 ml) contiene bufuralol 10 μM , β -NADPH (2 mM), proteínas microsomales (0,5 mg/ml), y la nueva entidad química (NEQ) (0,5, y 25 μM) en tampón de fosfato de sodio 100 mM pH 7,4. La Mezcla se incuba en un baño de agua con agitación a 37°C durante 5 minutos. La reacción se termina mediante la adición de metanol (75 μl). Las muestras se someten a agitación vorticial y las proteínas desnaturizadas se retiraron por centrifugación. Se analiza el sobrenadante mediante cromatografía líquida conectada a detector de fluorescencia. La formación del 1'-hidroxibufuralol se controló en las muestras de control (NEQ 0 μM) y en las muestras incubadas en presencia de la NEQ. La solución madre de NEQ se preparó en una mezcla de acetonitrilo/agua para alcanzar una concentración final de acetonitrilo en la incubación por debajo de 1,0%.

ES 2 345 261 T3

La determinación de 1'-hidroxibufuralol en las muestras se realiza por cromatografía líquida con detección fluorimétrica como se describe a continuación. Se inyectaron muestras de veinticinco μl en una columna de rendimiento Chromolith RP-18e (100 mm x 4,6 mm) (Merck KGAA, Darmstadt, Germany). La fase móvil, que consiste en una mezcla de disolvente A y disolvente B cuyas proporciones cambiaron de acuerdo con el siguiente gradiente lineal, se bombea a través de la columna, a un caudal de 1 ml/min:

Tiempo (minutos)	Disolvente A (%)	Disolvente B (%)
0	65	35
2,0	65	35
2,5	0	100
5,5	0	100
6,0	65	35

El disolvente A y disolvente B consisten en una mezcla de tampón dihidrógenofosfato de potasio 0,02 M pH 3/metanol en la proporción 90/10 (v/v) para el disolvente A y 10/90 (v/v) para el disolvente B. El tiempo de proceso es de 7,5 minutos. La formación de 1'-hidroxibufuralol se controló por detección fluorimétrica con extinción a λ 252 nm y emisión a λ 302 nm.

La CI_{50} de la NEQ para CYP2D6 se calcula mediante la medición del porcentaje de inhibición de la formación de 1'-hidroxibufuralol en presencia de la NEQ comparado con las muestras de control (sin NEQ) a una concentración conocida de la NEQ.

El porcentaje de inhibición de la formación del 1'-hidroxibufuralol se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{(\text{1'-hidroxibufuralol formado sin inhibidor}) - (\text{1'-hidroxibufuralol formado con inhibidor})}{(\text{área de 1'-hidroxibufuralol formado sin inhibidor})} \times 100$$

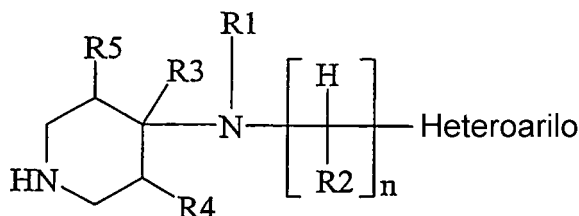
La CI_{50} se calcula a partir del porcentaje de inhibición de la formación del 1'-hidroxibufuralol como sigue (considerando inhibición competitiva):

$$\frac{\text{Concentración de NEQ} \times (100 - \text{porcentaje de inhibición})}{\text{Porcentaje de inhibición}}$$

La estimación de CI_{50} se considera válida si la inhibición está entre 20% y 80% (Moody GC, Griffin SJ, Mather AN, McGinnity DF, Riley RJ. 1999. Fully automated analysis of activities catalyzed by the major human liver cytochrome P450 (CYP) enzymes: assessment of human CYP inhibition potencial. Xenobiotica, 29 (1): 53-75).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

20 en la que

n es 1, 2 ó 3;

R1 es alquilo C₂-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquenilo C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀ o cicloalquenilalquilo C₄-C₁₀ en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S y en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno);

R2 se selecciona independientemente cada vez que está presente entre H y alquilo C₁-C₄;

R3 es H o alquilo C₁-C₄;

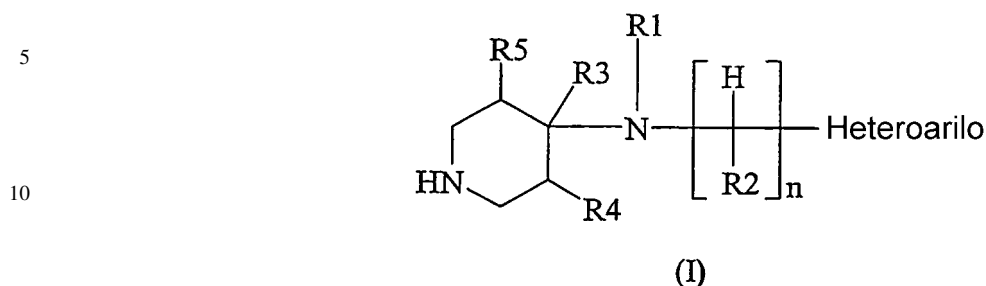
R4 es H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

R5 es H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; y Heteroarilo es

- (i) un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y/o con 1 sustituyente seleccionado entre piridinilo, pirazolilo, fenilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo), bencilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) y fenoxi (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo, o
- (ii) un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

2. Un compuesto de fórmula (I)



15 en la que

n es 1, 2 ó 3;

20 R1 es alquilo C₂-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₃-C₈, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀ o cicloalquenalquilo C₄-C₁₀ en el que un -CH₂- dentro de cualquier resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S y en el que cada grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno);

25 R2 se selecciona independientemente cada vez que está presente entre H y alquilo C₁-C₄;

R3 es H o alquilo C₁-C₄;

30 R4 es H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄;

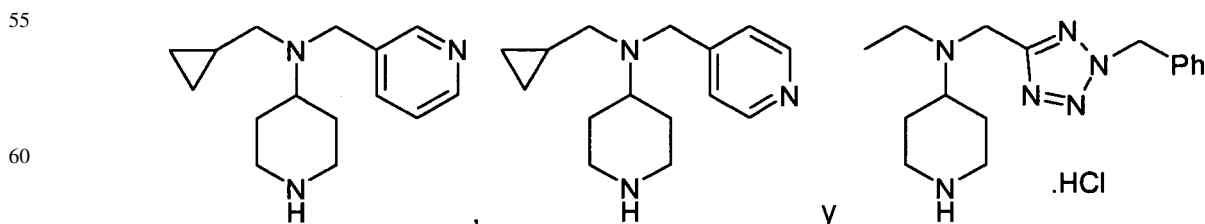
R5 es H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; y

Heteroarilo es

35 (i) un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y/o con 1 sustituyente seleccionado entre piridinilo, pirazolilo, fenilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo), bencilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) y fenoxi (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo, o

45 (ii) un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que se excluyan los compuestos



65 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que n es 1.

ES 2 345 261 T3

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R2 es H, R3 es H, R4 es H, y R5 es H.

5 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R1 es alquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno).

10 6. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R1 es cicloalquilalquilo C₄-C₁₀ en el que un -CH₂- dentro del resto cicloalquilo está opcionalmente sustituido con -O- o -S- y en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1 a 7 sustituyentes halógeno y/o con 1 a 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno) y alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno).

15 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el heteroarilo es un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y alquiltio C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y/o con 1 sustituyente seleccionado
20 entre piridinilo, pirazolilo, fenilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo), bencilo (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) y fenoxi (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halo) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo.

25 8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el heteroarilo es un grupo heteroaromático bicíclico de 8, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes (dependiendo del número de posiciones de sustitución disponibles), cada uno seleccionado independientemente entre halo, ciano, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F), alcoxi C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) y tioalquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de F) con la condición de que sólo el alquilo C₁-C₄ pueda ser un sustituyente para el H de cualquier resto -NH- presente dentro del grupo.
30

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
35

10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de depresión o dolor.
40

40

45

50

55

60

65