

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 287 508**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 401/04</b> (2006.01)	<b>C07D 401/06</b> (2006.01)
<b>C07D 401/14</b> (2006.01)	<b>C07D 413/04</b> (2006.01)
<b>C07D 413/06</b> (2006.01)	<b>C07D 413/14</b> (2006.01)
<b>A61K 31/4196</b> (2006.01)	<b>A61P 9/00</b> (2006.01)
<b>A61P 7/00</b> (2006.01)	<b>A61P 13/00</b> (2006.01)
<b>A61P 25/00</b> (2006.01)	<b>C07D 403/12</b> (2006.01)
<b>C07D 401/12</b> (2006.01)	
<b>C07D 405/14</b> (2006.01)	

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03748487 .0**(86) Fecha de presentación : **14.10.2003**(87) Número de publicación de la solicitud: **1558598**(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.08.2005**(54) Título: **Compuestos de triazol para el tratamiento de dismenorrea.**(30) Prioridad: **25.10.2002 GB 0224919**(73) Titular/es: **PFIZER Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2007**(72) Inventor/es: **Armour, Robert Duncan;**  
**Baxter, Andrew Douglas;**  
**Bryans, Justin Stephen;**  
**Dack, Kevin Neil;**  
**Johnson, Patrick Stephen;**  
**Lewthwaite, Russell Andrew;**  
**Newman, Julie;**  
**Rawson, David James y**  
**Ryckmans, Thomas**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2007**(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Compuestos de triazol para el tratamiento de dismenorrea.

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos útiles en terapia y a procedimientos para la preparación de, a compuestos intermedios usados en la preparación de, a composiciones que contienen y a los usos de, tales compuestos.

10 El documento WO 01/87855 describe compuestos derivados de triazol como agentes inhibidores de la actividad transportadora de la glicina. Los documentos WO 01/58880 y JP2000-63363 describen compuestos derivados de triazol útiles como agentes antagonistas del receptor V<sub>1A</sub> de la hormona arginina vasopresina. Kakefuda *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 1905-1912 y Kakefuda *et al.*, J.Med.Chem., 2002, 45, 2589-2598 tratan la utilidad de compuestos derivados de 4,5-difenil-1,2,4-triazol como agentes antagonistas selectivos del receptor V<sub>1A</sub> de ser humano y comentan que la estructura 4,5-difenil-1,2,4-triazol juega un papel esencial en la afinidad por V<sub>1A</sub>.

15 Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención tienen propiedades farmacéuticas útiles. Pueden usarse para tratar la agresión, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, el trastorno de ansiedad, el asma, la aterosclerosis, el fallo cardiaco, las enfermedades cardiovasculares, cataratas, enfermedades del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea, edema, emesis, endometriosis, enfermedades gastrointestinales, glaucoma, enfermedades ginecológicas que incluyen la dismenorrea y mittlesmerchz, enfermedades del corazón, hipertensión, hiponatremia, retardo del crecimiento intrauterino, isquemia, enfermedad isquémica del corazón, tumor pulmonar, trastorno de la micción, enfermedad del movimiento, neoplasia, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de la insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, eyaculación precoz, parto prematuro, enfermedades pulmonares, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, fallo renal, disfunción sexual masculina y femenina, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital, urolitiasis. En particular, exhiben actividad antagonista de la vasopresina y pueden usarse en el tratamiento de la dismenorrea.

30 Existe una enorme necesidad no satisfecha en el área de los trastornos menstruales y se estima que hasta el 90% de todas las mujeres que menstrúan están afectadas en alguna extensión. Hasta el 42% de las mujeres faltan al trabajo o a otras actividades debido al dolor menstrual y se ha estimado que, como resultado, en EE.UU. se pierden alrededor de 600 millones de horas de trabajo por año {Coco, A.S. (1999). Primary dysmenorrhoea. [Review] [30 refs]. American Family Physician, 60, 489-96.}.

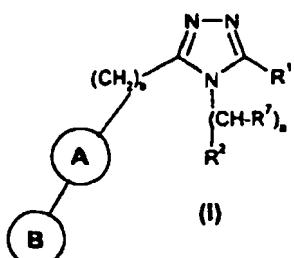
35 El dolor menstrual en el abdomen inferior es provocado por la hiperactividad miometrial y el flujo sanguíneo uterino reducido. Estos cambios patofisiológicos dan lugar a dolor abdominal que se proyecta hacia la espalda y las piernas. Esto puede dar lugar a que las mujeres sientan náuseas, tengan dolores de cabeza y padeczan de insomnio. Esta enfermedad se llama dismenorrea y puede clasificarse como dismenorrea primaria o secundaria.

40 La dismenorrea primaria se diagnostica cuando no se identifica ninguna anomalía que provoque la enfermedad. Esta afecta hasta al 50% de la población femenina {Coco, A.S. (1999). Primary dysmenorrhoea. [Review] [30 refs]. American Family Physician, 60, 489-96.; Schroeder, B. & Sanfilippo, J.S. (1999). Dysmenorrhoea and pelvic pain in adolescents. [Review] [78 refs]. Pediatric Clinics of North America, 46, 555-71}. Cuando está presente un trastorno ginecológico subyacente, tal como endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica (PID), fibroides o cánceres, se diagnosticará dismenorrea secundaria. La dismenorrea secundaria sólo se diagnostica en aproximadamente 25% de las mujeres que sufren de dismenorrea. La dismenorrea puede producirse en unión con la menorragia, la cual justifica alrededor de 12% de las remisiones a departamentos de ginecología de pacientes ambulatorios.

45 Actualmente, las mujeres que padecen de dismenorrea primaria son tratadas con fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) o con la píldora anticonceptiva oral. En los casos de dismenorrea secundaria puede emprenderse cirugía para corregir el trastorno ginecológico subyacente.

50 Las mujeres que padecen dismenorrea tienen concentraciones circulantes de vasopresina que son mayores que las observadas en mujeres sanas en el mismo momento del ciclo menstrual. La inhibición de las acciones farmacológicas de la vasopresina, en el receptor uterino de la vasopresina, pueden prevenir la dismenorrea.

55 Según la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I),



o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

# ES 2 287 508 T3

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-[cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>]-, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-W o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-W;

5 W representa un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquiloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo -CO<sub>2</sub>[alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>], un grupo -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo fenilo, un grupo NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo het<sup>2</sup> o un grupo het<sup>3</sup>, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo CF<sub>3</sub>, un grupo OCF<sub>3</sub>, un grupo R<sup>3</sup>, un grupo OR<sup>3</sup>, un grupo CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, un grupo CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo CN, un grupo SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y un grupo NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>Me;

10 Z representa un átomo de O ó un grupo S(O)<sub>g</sub>;

g representa 0, 1 ó 2;

15 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo, opcionalmente fundido en un grupo heterocíclico o arilo de 5 ó 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S; estando el grupo fenilo y el grupo opcionalmente fundido opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

20 El anillo A representa un grupo heterocíclico saturado de 4, 5 ó 6 miembros que al menos contiene un átomo de N;

El anillo B representa un grupo fenilo o het<sup>1</sup>, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

25 R<sup>7</sup> representa independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo OR<sup>3</sup>, un grupo-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-R<sup>3</sup>; en cada aparición el grupo R<sup>3</sup> representa independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por un grupo Y, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-[cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>], un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidilo;

30 35 en cada aparición R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>CO<sub>2</sub>-[alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>], un grupo -SO<sub>2</sub>Me, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-[cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>], un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidilo; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente con el átomo de N al que están unidos representan un grupo heterocíclico de 3 a 8 átomos;

40 45 Y representa independientemente un grupo fenilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o het<sup>4</sup>, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo CF<sub>3</sub>, un grupo OCF<sub>3</sub>, un grupo R<sup>4</sup>, un grupo OR<sup>4</sup>, un grupo CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, un grupo CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo CN, un grupo SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>Me y un grupo -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

40 het<sup>1</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de N (pero que también puede contener uno o más átomos de O ó de S);

45 het<sup>2</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de N (pero que también puede contener uno o más átomos de O ó de S), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

50 het<sup>3</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de O (pero que también puede contener uno o más átomos de N o de S), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

55 het<sup>4</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de N (pero que también puede contener uno o más átomos de O ó de S), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

Los sustituyentes de los grupos R<sup>2</sup>, anillo B, het<sup>1</sup>, het<sup>2</sup>, het<sup>3</sup> y het<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de la siguiente lista: un átomo halógeno, un grupo CF<sub>3</sub>, un grupo OCF<sub>3</sub>, un grupo R<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-SO<sub>2</sub>Me, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-OR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CN, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>Me, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-COR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-OCOR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-NHCOR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup> y un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

60 65 en cada aparición R<sup>6</sup> representa independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por un grupo Y, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-[cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>], un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidilo;

a y b representan independientemente 0 ó 1;

c, d, e y g representan independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

# ES 2 287 508 T3

f representa independientemente 1, 2, 3 ó 4;

siempre que:

- 5 (i) a + b no puede ser igual a 0; y siempre que cuando R<sup>1</sup> representa un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-W y W representa un grupo NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o cualquier grupo heterocíclico unido al átomo de nitrógeno entonces d no tiene que ser 0 ó 1; y
- 10 (ii) siempre que cuando R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo sustituido por un grupo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OCOR<sup>3</sup>; o het<sup>1</sup> y/o het<sup>2</sup> están sustituidos por un grupo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OCOR<sup>3</sup>; o cuando R<sup>7</sup> representa un grupo -OR<sup>3</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-R<sup>3</sup> y e es 0; o cuando W representa un grupo fenilo sustituido con un grupo -OR<sup>3</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; y
- 15 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo sustituido con Y, e Y representa un grupo NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o un grupo het<sup>3</sup> unido al átomo de N;
- entonces R<sup>3</sup> tiene que representar un grupo alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con un grupo Y.

20 La condición (i) distingue a los compuestos de la invención de la técnica anterior. Las condiciones (ii) y (iii) excluyen compuestos químicamente inestables.

Un experto en la técnica entendería que un resto amina espaciado de otro heteroátomo por sólo una unión metileno sería inestable tras la exposición a un medio hidrolítico.

25 En las definiciones anteriores, átomo de halógeno quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos alquilo, alquiloxi, alcanoilo, alquieno, alquenilo y alquenileno que contienen el número requisito de átomos de carbono, excepto cuando se indica, pueden ser de cadena ramificada o no ramificada. Ejemplos de grupo alquilo incluyen los grupos metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de grupo alcoxi incluyen los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de grupo alquenilo incluyen los grupos metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno y 1,2-propileno. Ejemplos de grupo cicloalquilo incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Ejemplos de grupo cicloalquileno incluyen los grupos ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y cicloheptileno.

35 Los grupos heterociclos preferidos incluidos dentro de la definición de “heterociclo” son los grupos pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, benzoxazolilo y quinoxalinilo, junto con sus versiones parcial o completamente saturadas así como los grupos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo.

40 Los grupos preferidos de compuestos son aquellos en los que:

- (i) R<sup>1</sup> es un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y más preferiblemente un grupo metilo, i-propilo o n-butilo;
- 45 (ii) R<sup>1</sup> es un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-W o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-W;
- (iii) R<sup>2</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-OR<sup>3</sup>;
- 50 (iv) el anillo A se selecciona de los anillos piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo o pirrolidinilo, y más preferiblemente es un anillo de piperidinilo o de piperazinilo;
- (v) el anillo B es un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo CF<sub>3</sub>, un grupo OCF<sub>3</sub>, un grupo R<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-OR<sup>3</sup> y un grupo CN;
- 55 (vi) el anillo B es un grupo fenilo no sustituido;
- (vii) el anillo B es un grupo het<sup>1</sup>
- 60 (viii) R<sup>7</sup> es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, más preferiblemente es un grupo alquilo de de cadena lineal y mucho más preferiblemente es un grupo metilo o un grupo etilo;
- (ix) R<sup>7</sup> es un grupo CH<sub>2</sub>OH;
- 65 (x) W es un grupo fenilo sustituido con un átomo de halógeno;

# ES 2 287 508 T3

- (xi) W es un grupo  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , preferiblemente se selecciona de los grupos  $\text{NHMe}$ ,  $\text{NMe}_2$ ,  $\text{NEt}_2$ ,  $\text{N}(\text{iPr})_2$ , o  $\text{N}(\text{nPr})_2$ ;
- 5 (xii) W es un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , preferiblemente un grupo metilo o etilo;
- (xiii) W es un grupo  $\text{CO}_2[\text{alquilo de C}_1\text{-C}_6]$ , preferiblemente un grupo  $\text{CO}_2'\text{Bu}$ ;
- 10 (xiv) W es un grupo het<sup>2</sup> o un grupo het<sup>3</sup>;
- (xv) W es un grupo  $\text{OMe}$ ;
- (xvi) W es un grupo  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ;
- 15 (xvii) W es átomo de halógeno, preferiblemente cloro o flúor;
- (xviii) Z es un átomo de O;
- 20 (xix)  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^6$  son independientemente un grupo alquilo de  $\text{C}_{1-4}$ , más preferiblemente un grupo alquilo de  $\text{C}_{1-4}$  no sustituido, incluso más preferiblemente un grupo metilo o terc-butilo;
- (xx)  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^6$  son independientemente un átomo de H o un grupo bencilo;
- 25 (xxi)  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se seleccionan independientemente de un átomo de H, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo o un grupo i-propilo;
- (xxii)  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterociclo preferiblemente seleccionado de los grupos piperidinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo, piperezinilo, azetidinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, morfolinilo y pirrolidinilo;
- 30 (xxiii)  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  se seleccionan independientemente de un grupo  $\text{SO}_2\text{Me}$  o de un grupo bencilo;
- (xxiv)  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son independientemente un grupo  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-}[$ alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6]$ , preferiblemente un grupo  $\text{CH}_2\text{CO}_2'\text{Bu}$ ;
- 35 (xxv)  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son independientemente un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido por un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , preferiblemente un grupo alquilo de  $\text{C}_2\text{-C}_3$  sustituido por un grupo metoxi;
- 40 (xxvi) el grupo het<sup>1</sup> se selecciona de los grupos, opcionalmente sustituidos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo o pirrolidinilo, y más preferiblemente se selecciona de los grupos piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituidos por uno cualquiera de los grupos  $\text{R}^3$ ;
- 45 (xxvii) el grupo het<sup>2</sup> se selecciona de los grupos, sustituidos o no sustituidos, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo o pirrolidinilo y más preferiblemente se selecciona de los grupos imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo o pirrolidinilo. Incluso más preferiblemente es un grupo piridinilo;
- 50 (xxviii) el grupo het<sup>3</sup> se selecciona de los grupos, sustituidos o no sustituidos, tetrahidro-furanilo o tetrahidropiranilo;
- 55 (xxix) los sustituyentes de  $\text{R}^2$ , el anillo B, het<sup>1</sup>, het<sup>2</sup>, het<sup>3</sup> y het<sup>4</sup> son independientemente un grupo  $\text{CF}_3$ , un grupo  $\text{R}^3$ , un grupo  $-(\text{CH}_2)_e\text{-OR}^3$ , un grupo  $-(\text{CH}_2)_e\text{-CO}_2\text{R}^3$ , un grupo  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CN}$ , un grupo  $-(\text{CH}_2)_e\text{-SO}_2\text{Me}$ , un grupo  $-(\text{CH}_2)_e\text{-COR}^3$ ;
- 60 (xxx) Z es un átomo de O ó de S;
- (xxxi) a es 1;
- (xxxii) b es 0;

# ES 2 287 508 T3

- (xxxiii) c se selecciona de 0, 1 ó 2. Más preferiblemente se selecciona de 0 ó 1;
- (xxxiv) e se selecciona de 0, 1 ó 2 y más preferiblemente se selecciona de 0 ó 1, incluso más preferiblemente es 0;
- (xxxv) d se selecciona de 0, 1, 2 ó 3 y más preferiblemente se selecciona de 0 a 2;
- (xxxvi) f se selecciona de 1 ó 2, preferiblemente es 1;
- (xxxvii) g es 0.

Los compuestos preferidos según la presente invención son:

(S)-4-[5-Butil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

2-[4-(4-Bencil-5-isobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

(S)-4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

4-[4-Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

2-[4-(4-Bencil-5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

2-[4-(4-Bencil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

(S)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-propil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

2-[4-(4-Bencil-5-propil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

2-{4-[4-Bencil-5-(2-cloro-fenoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

2-[4-(4-Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)piperidin-1-il]-pirimidina;

(S)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

2-{4-[4-Bencil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

2-{4-[5-Metil-4-(3-metil-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

(S)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperidin-1-il}-pirimidina;

2-{4-[4-(3-Fluoro-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

4-(4-Bencil-5-bencilogoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

(R)-2-[3-Metil-5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-2-fenil-etanol;

2-[4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-4-metil-pirimidina;

2-[4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-piperidina;

2-[4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirazina;

4-(4-Bencil-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

(S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

4-[4-Bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

(S)-4-[5-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

# ES 2 287 508 T3

Éster de bencilo del ácido 4-(4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico;

4-[4-Bencil-5-(2-morfolin-4-il-etoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinilo.

5 4-[4-Bencil-5-{(3R)-3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-[4-Bencil-5-{(3S)-3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil}-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

10 1-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol

4-(4-Bencil-5-pirrolidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

15 4-[4-Bencil-5-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiri-

ridinilo

4-[4-Bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-[4-(4-Fluoro-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

20 4-[4-(3-Metoxi-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-[5-Metil-4-(3-metil-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

25 4-[4-(3-cloro-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

N-Bencil-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acetamida

2-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-etilamina

[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-etilamina

[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina

35 [4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(3-metoxi-propil)-amina

1-[4-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperazin-1-il]-etanona

40 4-[4-Bencil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridini-

lo N-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-metanosulfonamida

[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metilamina

45 [4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(3-metoxi-propil)-metilami-

na 4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

50 4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carbonitrilo

55 Amida del ácido 4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carboxílico

Trihidrocloruro de (S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-morfo-

lina

60 Trihidrocloruro de (S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-(4-pirimidin-2-il)-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-morfolina

1-[4-Bencil-5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperidin-3-ol

65 Éster de terc-butilo del ácido (R)-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico

# ES 2 287 508 T3

(R)-4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-3-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
(S)-4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-3-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

5 Éster de terc-butilo del ácido {[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-metil-amino}-acético

4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

10 4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-etoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

15 4-[4-Bencil-5-(2-metoxi-etoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

Éster de terc-butilo del ácido [4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-acético

20 N-Bencil-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-acetamida

4-(4-Bencil-5-metilsulfanilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-pirazol-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

25 4-(4-Bencil-5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

30 4-[4-Bencil-5-(piridin-4-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

Son de particular interés los siguientes compuestos:

35 4-[4-Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-benciloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

40 4-(4-Bencil-5-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

(S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-piperidin-1-ilmetil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

45 4-[4-Bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sus sales y bases de adición de ácidos.

50 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que formen sales no tóxicas y ejemplos son las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógeno fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, acarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, palmoato y pamoato.

55 Las sales adecuadas de bases se forman a partir de bases, las cuales forman sales no tóxicas y ejemplos son las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc y dietanolamina.

Para un examen sobre sales adecuadas véase Berge *et al.*, J.Pharm.Sci., 66, 1-19, 1977.

60 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), o sus sales, incluyen sus hidratos.

También están incluidos dentro del alcance de la presente invención los polimorfos de los compuestos de fórmula (I).

65 Un compuesto de la fórmula (I) puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto existe en dos o más formas estereoisómeras. La presente invención también incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de la fórmula (I) y, cuando es apropiado, sus formas tautómeras individuales, junto con sus mezclas.

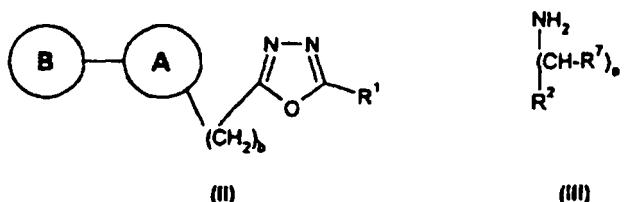
ES 2 287 508 T3

La separación de diastereoisómeros o de los isómeros cis y trans puede conseguirse mediante técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla de estereoisómeros de un compuesto de la fórmula (I) o de uno de sus derivados o de sus sales adecuadas. También puede prepararse un enantiómero individual de un compuesto de la fórmula (I) a partir de un compuesto intermedio correspondiente ópticamente puro o por resolución, tal como por H.P.L.C. del racemato correspondiente usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisómeras formadas por reacción del racemato correspondiente con una base o un ácido adecuado, como sea apropiado, ópticamente activo.

La presente invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la fórmula (I), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Una variación isotópica de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables se define como uno en el que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la fórmula (I) y en sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de los compuestos de la fórmula (I) y de sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aquellos en los que se incorpora un isótopo radioactivo tal como  $^3\text{H}$  ó  $^{14}\text{C}$ , son útiles en estudios de distribución en tejidos de sustratos y/o fármacos. Los isótopos tritiados, es decir  $^3\text{H}$ , y de carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y por su detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que proceden de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida acrecentada *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto en algunas circunstancias pueden ser preferidos. Las variaciones isotópicas de los compuestos de fórmula (I) y de sus sales farmacéuticamente aceptables, según esta invención, pueden prepararse en general por procedimientos convencionales tales como mediante los métodos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos y preparaciones posteriores de esta memoria descriptiva, usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

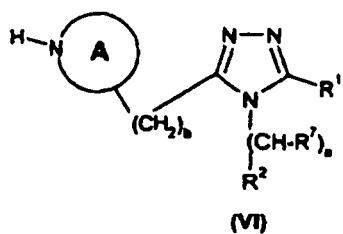
Según la presente invención también se proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I), que comprende:

- 30 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III)

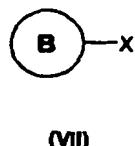


- en la que el anillo A y el anillo B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^7$ , a y b son como se definieron anteriormente en esta memoria descriptiva.

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



- 55 en la que el anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, a y b son como se definieron anteriormente en esta memoria descriptiva, con un compuesto de fórmula (VII)



- en la que el anillo B es como se definió anteriormente y X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno.

# ES 2 287 508 T3

A menos que se diga lo contrario, en la presente memoria:

WSCDI quiere decir hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

5 DCC quiere decir N,N'-diciohexilcarbodiimida;

HOAT quiere decir 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;

10 HOBT quiere decir 1-hidroxibenzotriazol hidrato;

PyBOP® quiere decir hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio;

PyBrOP® quiere decir hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio;

15 Reactivo de Mukaiyama quiere decir yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio;

KHMDS quiere decir bis(trimetilsilil)amida de potasio;

Base de Hünig quiere decir N-etildiisopropilamina;

20 Et<sub>3</sub>N quiere decir trietilamina;

NMM quiere decir N-metilmorfolina;

25 HMDS quiere decir hexametildisilazano

BINAP quiere decir 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo;

Dba quiere decir dibencilidenoacetona;

30 Boc quiere decir *terc*-butoxicarbonilo;

CBz quiere decir benciloxicarbonilo;

35 p-TSA quiere decir *ácido p-toluenosulfónico*

TBAF quiere decir fluoruro de tetrabutilamonio

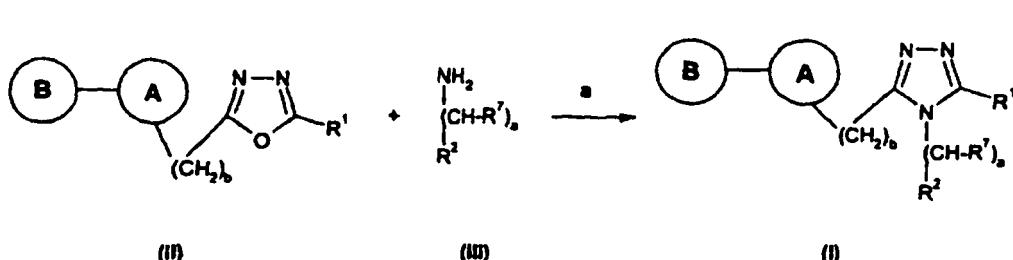
MeOH quiere decir metanol, EtOH quiere decir etanol, y EtOAc quiere decir acetato de etilo;

40 THF quiere decir tetrahidrofurano, DMSO quiere decir dimetilsulfóxido, y DCM quiere decir diclorometano, DMF quiere decir N,N-dimetilformamida, NMP quiere decir N-metil-2-pirrolidinona;

45 AcOH quiere decir ácido acético, TFA quiere decir ácido trifluoroacético.

45 Los siguientes esquemas ilustran la preparación de compuestos de la fórmula (I), por todos los cuales los anillos A y B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, a y b son como se definieron anteriormente en la presente memoria descriptiva:

Esquema 1



60 Las aminas adecuadas para usar como compuesto (III) están comercialmente disponibles o son conocidas en la bibliografía.

65 Etapa (a): se hace reaccionar la bencilamina (III) con oxadiazol (II) para dar el compuesto de fórmula (I). Esta reacción se lleva a cabo calentando los materiales de partida a temperaturas elevadas tales como 100-150°C durante 1 a 48 horas con un catalizador ácido adecuado tal como p-TSA, o un catalizador tipo ácido de Lewis tal como cloruro de magnesio, usando opcionalmente un disolvente de alto punto de ebullición tal como xileno.

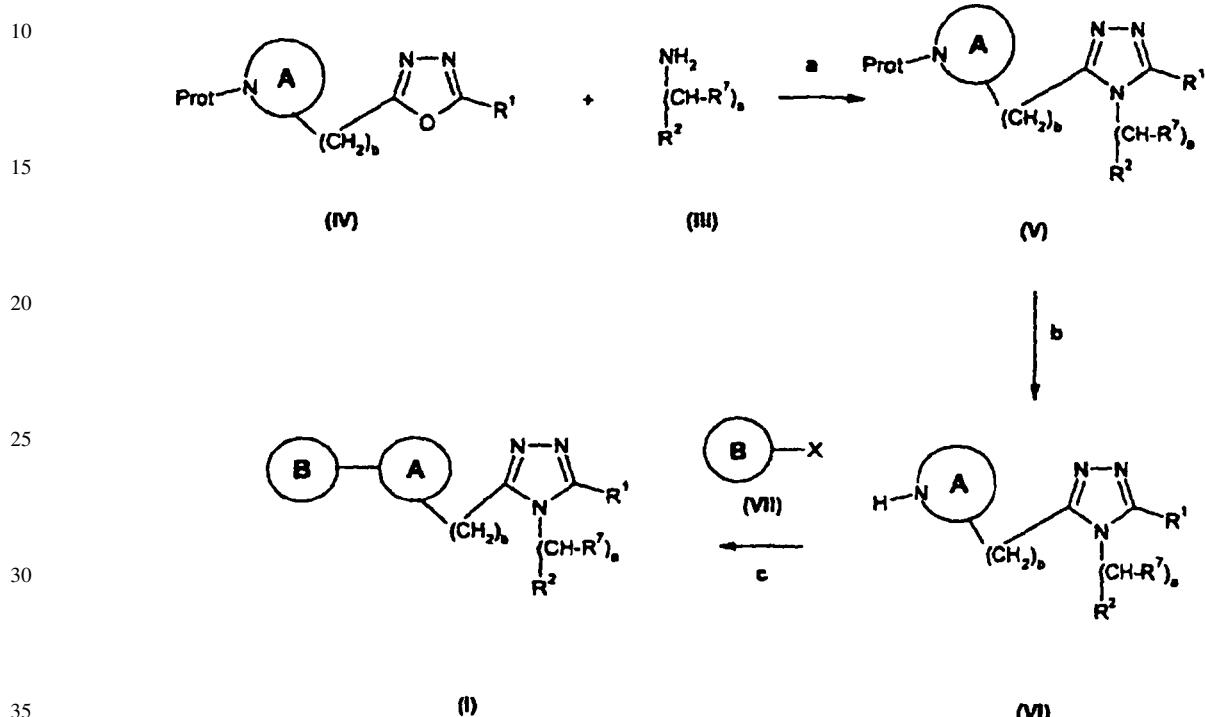
# ES 2 287 508 T3

Las condiciones preferidas son: 2 eq. de amina (III) con 0,4 eq. de cloruro de magnesio a 140°C durante 1-18 horas, ó 1,2 eq. de amina (III), cat. P-TSA, en xileno durante 48 h.

Cuando el anillo B está unido a A vía un átomo de N, entonces:

5

Esquema 2



Prot representa un grupo protector adecuado del átomo de nitrógeno. Se usa metodología estándar para grupos protectores del átomo de nitrógeno, tal como la encontrada en libros de texto, (por ejemplo "Protecting Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P. Wutz).

40

X representa un grupo saliente tal como un átomo de halógeno.

45

Los compuestos adecuados para usar como compuesto (VII) están comercialmente disponibles o son conocidos en la bibliografía.

Etapa (b): La desprotección del compuesto (V) se realiza usando metodología estándar, como se describe en "Protecting Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene y P. Wutz".

50

cuando Prot es Boc el método preferido es cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 1-16 horas, o una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano durante 1-2 horas.

55

Cuando Prot es CBz el método preferido es la hidrógenolisis usando un catalizador de paladio adecuado en un disolvente tal como etanol.

Cuando Prot es un carbamato de alilo, las condiciones preferidas son ácido tiobenzoico y un catalizador adecuado de paladio tal como Pd<sub>2</sub>(Dba)<sub>3</sub> con un aditivo adecuado tipo fosfina tal como 1,4-bis(difenilfosfino)butano en tetrahidrofurano durante 20 minutos.

60

Etapa (c): la arilación del compuesto (VI) puede llevarse a cabo mediante una reacción de copulación cruzada catalizada por paladio usando una base adecuada (*t*-BuONa), una cantidad catalítica de un aditivo adecuado tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y un catalizador adecuado de paladio en tolueno a temperatura elevada durante 1 a 24 horas en una atmósfera inerte, para dar el compuesto (I). Alternativamente, el compuesto (I) puede prepararse por reacción de la amina (VI) con el compuesto (VII) calentando a una temperatura elevada tal como 50°C-140°C en un disolvente adecuado tal como DMF, NMP o 1,4-dioxano durante aproximadamente 1-48 h con una base tal como carbonato de potasio, hidrógeno carbonato de sodio o la base de Hünig.

# ES 2 287 508 T3

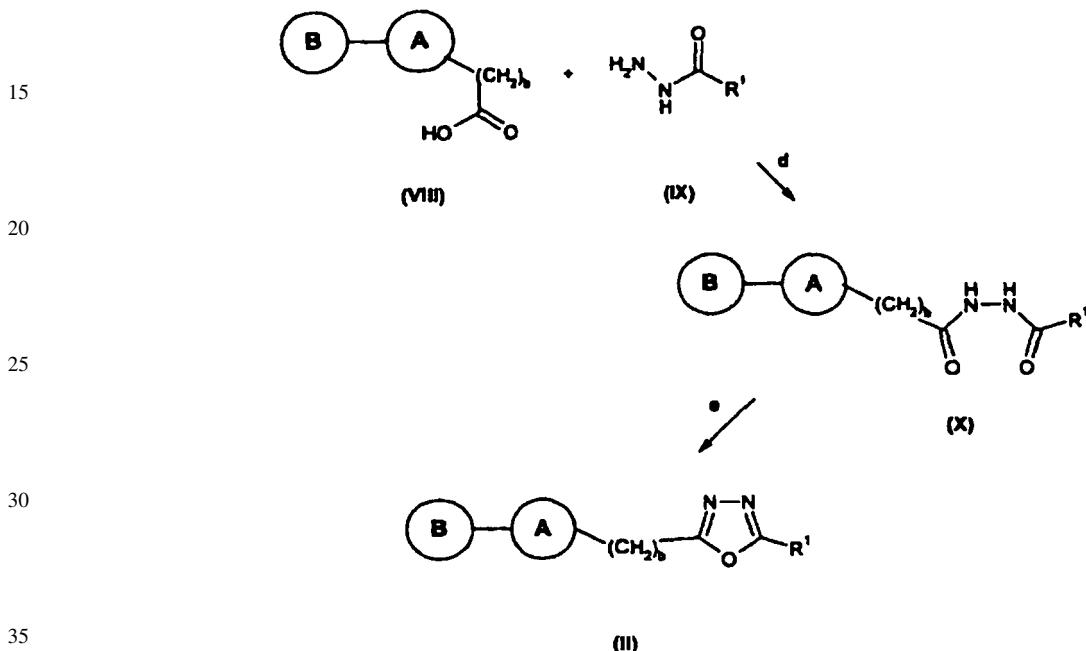
Las condiciones preferidas son: 1-2,5 eq. del haluro (VII) 1-2 eq. de carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida a 50°C durante 4-18 horas, o, 1-2,5 eq. del haluro (VII), 2-3 eq. de la base de Hünig, en 1,4-dioxano o NMP a reflujo durante 18-48 h, o, 1 eq. del haluro (VII), 3,5 eq. de NaOt-Bu, 0,08 eq de BINAP, 0,4 eq. de Pd(dba)<sub>2</sub>, en tolueno durante 8 h a 70°C.

5

Los compuestos adecuados para usar como compuestos (II) y (IV) son conocidos en la bibliografía o pueden prepararse como se muestra en los esquemas 3.1 y 3.2.

10

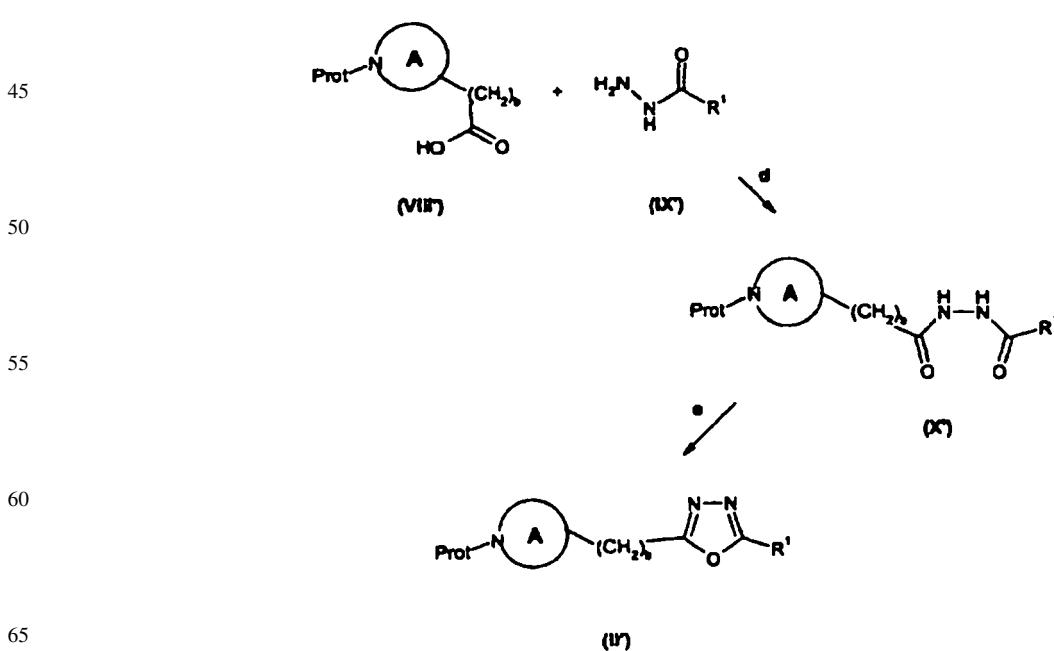
Esquema 3.1



Cuando los anillos A y B están unidos por medio de un átomo de N, entonces:

40

Esquema 3.2



# ES 2 287 508 T3

Los compuestos (VIII)/(VIII') y (IX) están comercialmente disponibles o se conocen en la metodología tal como la hidrólisis del éster correspondiente. (Véase la preparación 1).

Etapa (d): reacción del ácido carboxílico (VIII/VIII') con la hidrazida (IX) puede llevarse a cabo por métodos 5 estándar.

La copulación puede realizarse usando:

(i) aun derivado cloruro de acilo del ácido (VIII/VIII') + la hidrazida (IX), con un exceso de un aceptor de ácidos 10 en un disolvente adecuado, o

(ii) el ácido (VIII/VIII') con un agente de copulación convencional + la hidrazida (IX), opcionalmente en presencia de un catalizador, con un exceso de aceptor de ácidos en un disolvente adecuado.

15 Típicamente, las condiciones son como sigue:

(i) cloruro de ácido del ácido (VIII/VIII') (generado *in situ*), un exceso de hidrazida, opcionalmente con un exceso de una amina terciaria tal como Et<sub>3</sub>N, base de Hünig o NMM, en DCM o THF, sin calentamiento durante 1 a 24 h,

20 o

(ii) ácido (VIII/VIII'), WSCDI /DCC y HOBT /HOAT, un exceso de la hidrazida (IX), con un exceso de NMM, Et<sub>3</sub>N, base de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a temperatura ambiente durante 4 a 48 h; o, ácido (VIII/VIII'), PYBOP®/PyBrOP®/reactivo de Mukaiyama, un exceso de la hidrazida (IX), con un exceso de NMM, Et<sub>3</sub>N, base 25 de Hünig en THF, DCM o EtOAc, a temperatura ambiente durante 4 a 24 h.

Las condiciones preferidas son: cloruro de ácido del ácido (VIII/VIII') (generado *in situ*), 2 eq. de hidrazida, en DCM a temperatura ambiente durante 16 horas, o el ácido carboxílico (VIII/VIII'), 1eq de HOBT, 1 eq. de WSCDI, 1,2 eq. de la hidrazida (IX) en diclorometano a temperatura ambiente durante 18 horas.

30 Etapa (e): La ciclación del compuesto (X/X') se lleva a cabo en condiciones adecuadas de deshidratación, a elevadas temperaturas durante hasta 18 horas.

Típicamente, se usan agentes deshidratantes tales como poli (ácido fosfórico) u oxicloruro de fósforo a temperaturas 35 de 50 a 120°C durante 5 minutos a 12 horas, opcionalmente la reacción puede llevarse a cabo en una atmósfera inerte. Alternativamente, el oxadiazol (II/II') puede prepararse según el método de Rigo *et. al.* Synth. Commun. 16 (13), 1665, 1986.

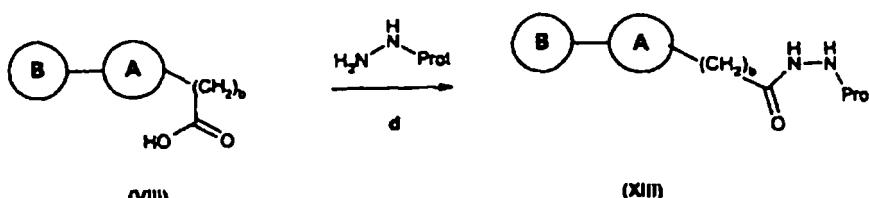
40 Las condiciones preferidas son: oxicloruro de fósforo a 100°C durante 2 horas, o 1,8 eq. de HMDS, cat. imidazol, cat. TBAF en clorobenceno a 150°C durante 18 horas.

Más adelante, en los esquemas 4.1 y 4.2, se muestran rutas alternativas al compuesto (X/X'):

45

Esquema 4.1

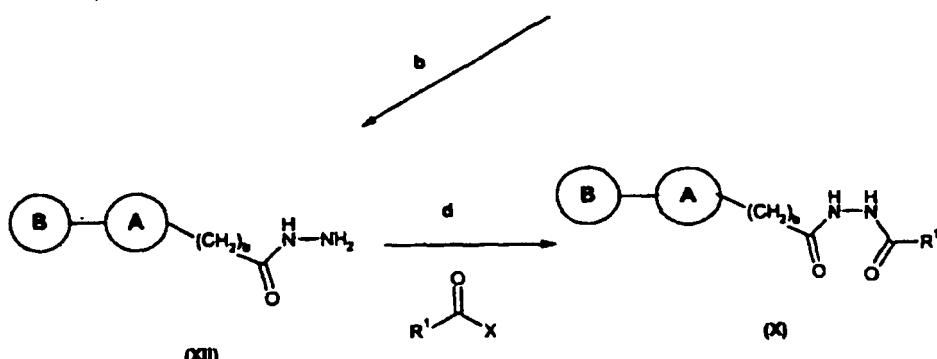
50



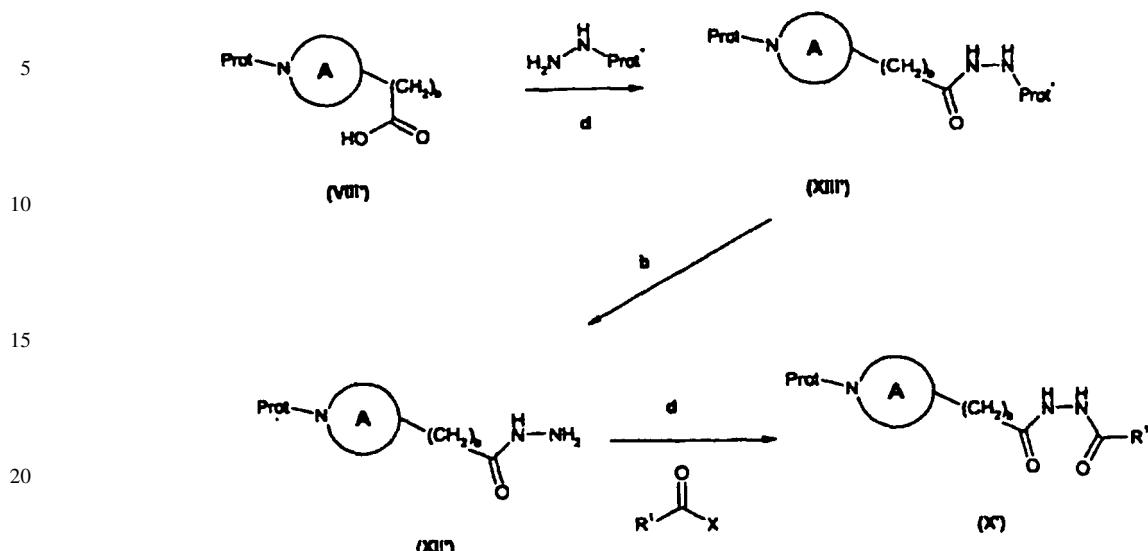
55

60

65



Esquema 4.2



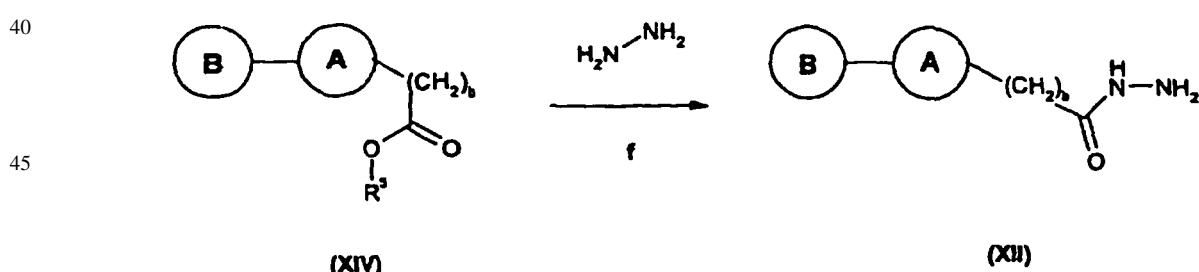
25 X es un grupo OH o un átomo de Cl.

El ácido carboxílico (VIII/VIII') y hidrazina protegida, en la que prot\* es típicamente Boc, pueden copularse para dar el compuesto (XIII/XIII'), usando las condiciones descritas durante la preparación de (X/X') anterior, y a continuación prot\* se separa usando metodología estándar como se describió en la etapa b, para dar (XII/XII').

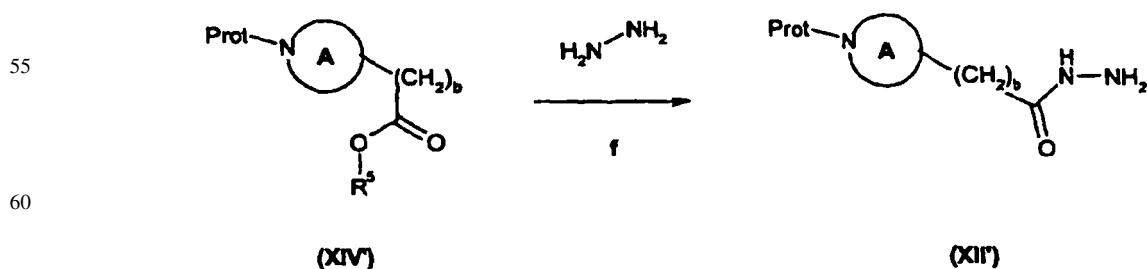
30 El compuesto (X/X') puede obtenerse entonces mediante la copulación de la hidrazida (XIII/XIII') con un ácido carboxílico o su derivado ( $\text{R}'\text{C}(\text{O})\text{X}$ , en la que X es un grupo OH o un átomo de Cl), en las condiciones previamente descritas durante la etapa d.

35 Más adelante, en los esquemas 5.1 y 5.2, se muestran rutas alternativas al compuesto (XII/XII'):

Esquema 5.1



Esquema 5.2



65 Etapa (f): El éster (XIV/XIV') puede hacerse reaccionar con la hidrazina en un disolvente adecuado, tal como metanol, a elevada temperatura para dar la hidrazida (XII/XII').

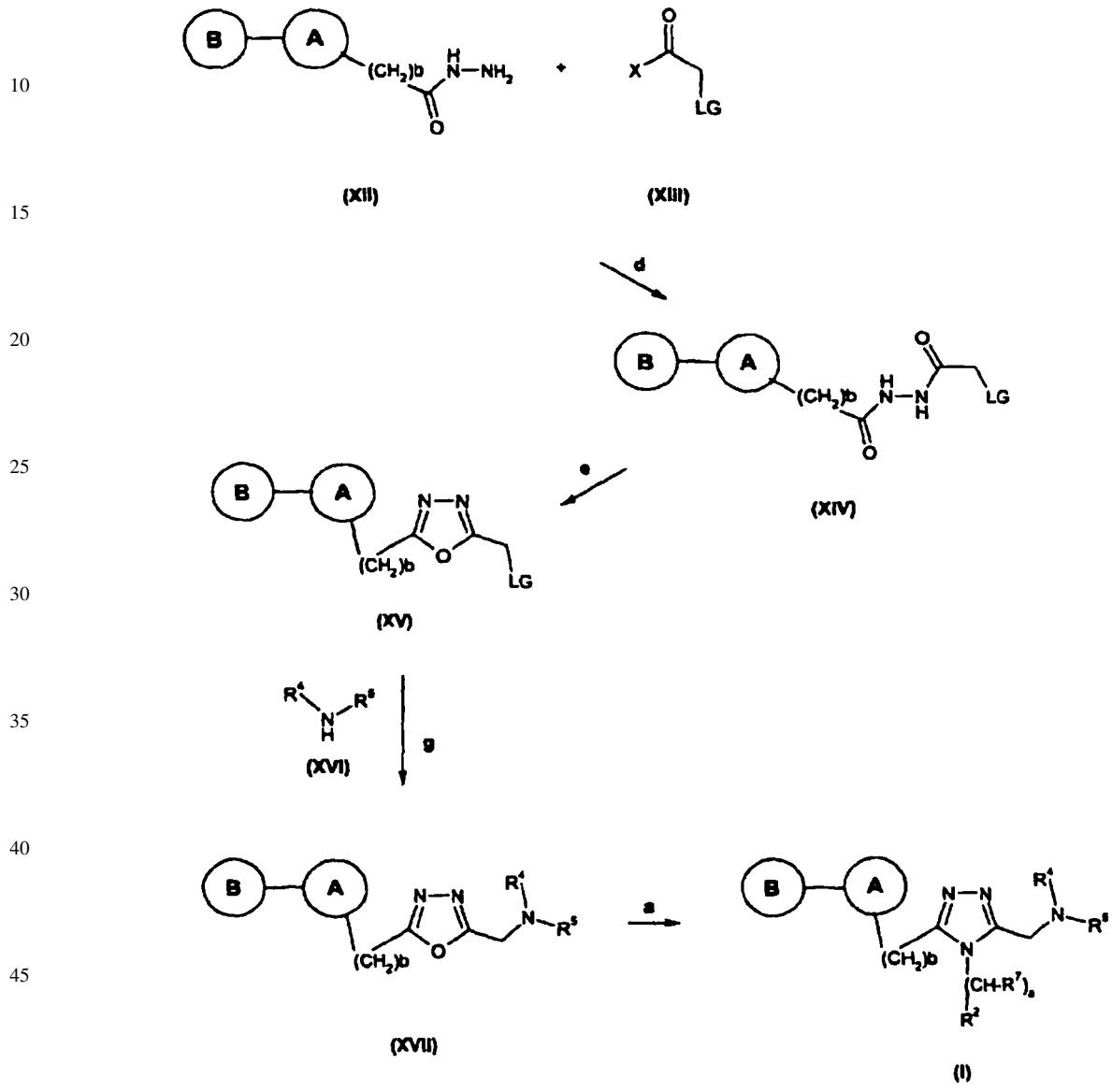
Condiciones preferidas: 3 eq. de hidrazina, en metanol, a refluo durante 18 h.

ES 2 287 508 T3

Los compuestos de la fórmula (I/V') pueden prepararse según las rutas descritas en los esquemas 6.1 y 6.2:

Esquema 6.1

5



X es un grupo OH o un átomo de Cl.

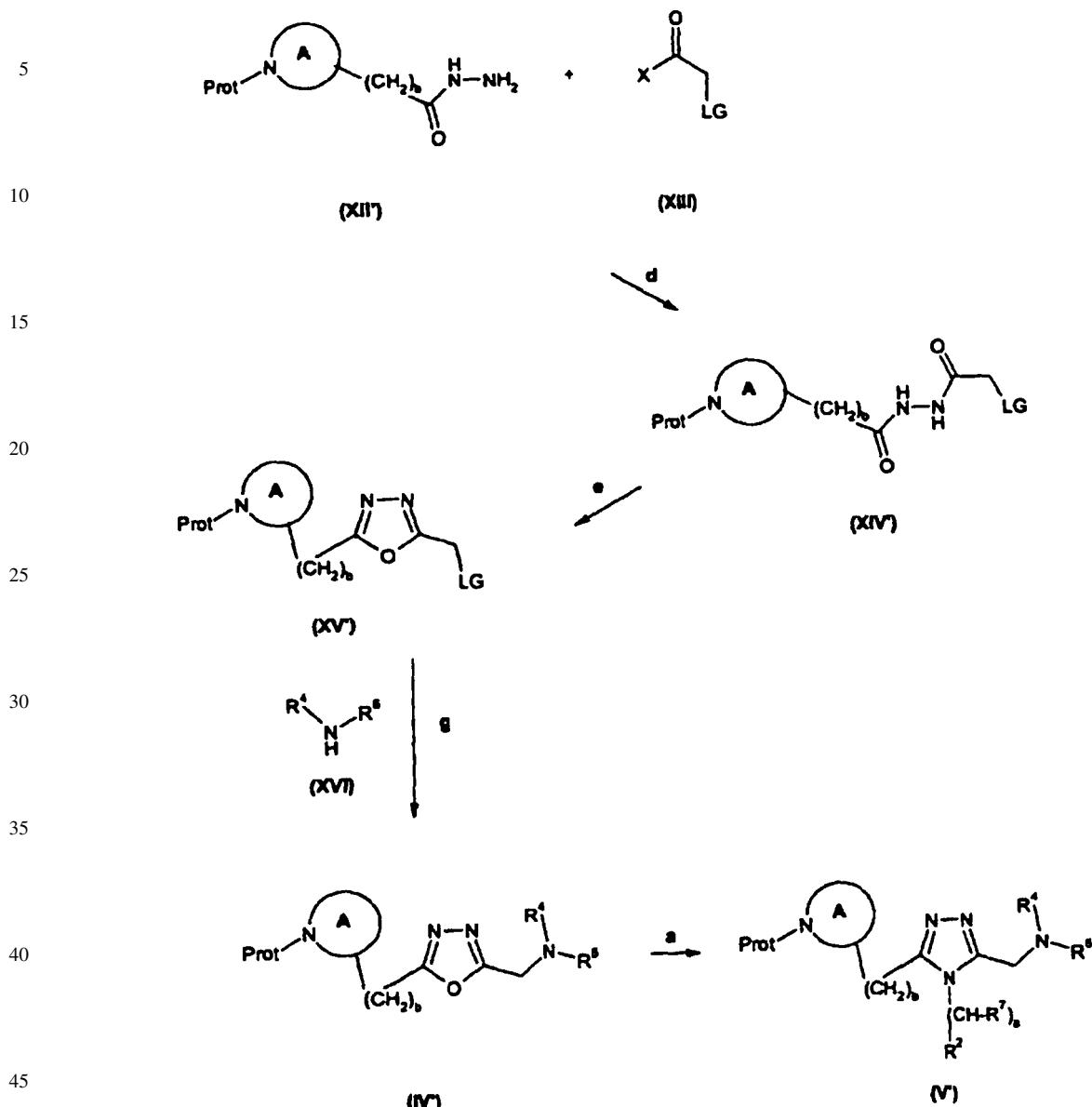
LG es un grupo saliente, típicamente un grupo halo, y preferiblemente cloro o bromo.

55

60

65

Esquema 6.2



X es un grupo OH o un átomo de Cl.

LG es un grupo saliente, típicamente un grupo halo, y preferiblemente cloro o bromo.

Los compuestos adecuados para usar como compuesto (XIII) y (XVI) están comercialmente disponibles o son conocidos en la bibliografía.

Etapa (d): La copulación del compuesto (XIII) con la hidrazida (XII/XII') puede llevarse a cabo usando metodología estándar como se delineó anteriormente.

Etapa (e): La deshidratación y ciclación del compuesto (XIV/XIV') para dar el oxadiazol (XV/XV') se consigue mediante la metodología perfilada anteriormente.

Etapa (g): El compuesto (XV/XV') se hace reaccionar con la amina (XVI) para dar el compuesto (XVII/IV') en presencia de un exceso de una base, tal como trietilamina, base de Hünig o carbonato de potasio, como agente acceptor de protones. En un disolvente de alto punto de ebullición tal como tolueno o DMF a temperaturas de 50°C a 100°C durante 1 a 24 horas.

Alternativamente, puede llevarse a cabo una reacción de copulación cruzada catalizada por paladio usando una base adecuada (*t*-BuONa), una cantidad catalítica de un aditivo adecuado tal como tri-n-butilfosfina y un catalizador adecuado de paladio en tolueno a refluo de 12 a 24 horas en una atmósfera inerte.

# ES 2 287 508 T3

Las condiciones preferidas son: 1 eq. de amina, 2 eq. de carbonato de potasio en DMF a 60°C durante 3 horas.

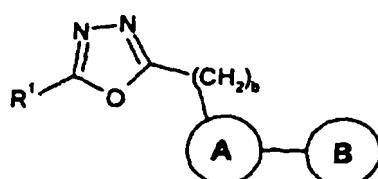
Etapa (a): La aminación del compuesto (XVII/IV') para dar el compuesto (I/V') se lleva a cabo usando la metodología perfilada anteriormente.

5 Los expertos en la técnica apreciarán que, cuando sea apropiado, puede invertirse el orden de las etapas (a) y (g).

Los compuestos (V') pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) según las reacciones mostradas en el esquema 2.

10 Es evidente para los expertos en la técnica que, durante la síntesis de un compuesto de fórmula (I/I'), puede ser necesario proteger y desproteger los grupos funcionales sensibles. Esto puede lograrse mediante técnicas convencionales, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T W Greene y P G M Wuts, John Wiley and Sons Inc, 1991.

15 Según la presente invención, se proporciona además un nuevo compuesto intermedio de fórmula (II):



(II)

30 en la que R¹, los anillos A y B, y b son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de la presente invención son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales. En particular, son agentes antagonistas del receptor V<sub>1a</sub> y por tanto son útiles en el tratamiento de varias enfermedades que incluyen agresión, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, el trastorno de ansiedad, el asma, la aterosclerosis, el fallo cardíaco, las enfermedades cardiovasculares, cataratas, enfermedades del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea, edema, emesis, endometriosis, enfermedades gastrointestinales, glaucoma, enfermedades ginecológicas, enfermedades del corazón, hipertensión, hiponatremia, retardo del crecimiento intrauterino, isquemia, enfermedad isquémica del corazón, tumor pulmonar, trastorno de la micción, mictesmerchz, enfermedad del movimiento, neoplasma, nefotoxicidad, diabetes no dependiente de la insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, eyaculación precoz, parto prematuro, enfermedades pulmonares, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, fallo renal, disfunción sexual masculina y femenina, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital, urolitiasis. Particularmente, es de interés la dismenorrea.

45 Así, según otro aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de la dismenorrea que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a un paciente que sufre de tal trastorno. También se proporciona el uso de los compuestos como un medicamento y el uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agresión, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, el trastorno de ansiedad, el asma, la aterosclerosis, el fallo cardíaco, las enfermedades cardiovasculares, cataratas, enfermedades del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea, edema, emesis, endometriosis, enfermedades gastrointestinales, glaucoma, enfermedades ginecológicas, enfermedades del corazón, hipertensión, hiponatremia, retardo del crecimiento intrauterino, isquemia, enfermedad isquémica del corazón, tumor pulmonar, trastorno de la micción, mictesmerchz, enfermedad del movimiento, neoplasma, nefotoxicidad, diabetes no dependiente de la insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, eyaculación precoz, parto prematuro, enfermedades pulmonares, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, fallo renal, disfunción sexual masculina y femenina, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital, urolitiasis, particularmente la dismenorrea.

50 60 los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier ruta conveniente, por ejemplo oralmente, parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente, transdérmicamente), o rectalmente. La dosis diaria requerida variará, desde luego, con el compuesto particular usado, la enfermedad particular que se esté tratando y con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, en general es adecuada una dosis diaria total de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal, y preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg, administrada de 1 a 3 veces por día. La administración oral es de particular interés.

65 Los compuestos de la presente invención se administrarán, en general, en forma de una formulación farmacéutica. Así, según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un

compuesto de fórmula (I) mezclado con un compuesto auxiliar, agente diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación farmacéutica está preferiblemente en forma de dosis unitaria. Tales formas incluyen formas de dosificación sólidas, por ejemplo comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos y supositorios para la administración oral, parenteral o rectal, y formas de dosificación líquidas, por ejemplo disoluciones o suspensiones parenterales 5 estériles, jarabes convenientemente aromatizados, emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco y aceite de cacahuete, y elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las formulaciones sólidas pueden prepararse mezclando el ingrediente activo con vehículos farmacéuticos, por 10 ejemplo ingredientes convencionales para formar comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, gomas y otros diluyentes, por ejemplo agua, para formar una formulación preformulación homogénea en la que el ingrediente activo está uniformemente dispersado de modo que pueda subdividirse fácilmente en formas unitarias igualmente efectivas que típicamente contienen de 0,1 a 500 mg del ingrediente activo. Las formas de dosificación sólidas pueden revestirse o mezclarse de cualquier otra 15 manera para prolongar la acción de la formulación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un anticonceptivo oral. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente inhibidor de PDE5. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un agente donante de NO. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con L-arginina, o como una sal de arginato. 20

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse en los ensayos exploratorios puestos de manifiesto más adelante:

#### 25 1.0 *Ensayo de enlace a filtros con V<sub>1A</sub>*

##### 1.1 *Preparación de las membranas*

Los ensayos de enlace al receptor se realizaron en membranas celulares preparadas a partir de células CHO que 30 expresan establemente el receptor V<sub>1A</sub> de ser humano, (CHO-hV<sub>1A</sub>). El linaje celular CHO-hV<sub>1A</sub> fue amablemente proporcionado bajo acuerdo de licencia por Marc Thibonnier, Dept. of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. Las células CHO-hV<sub>1A</sub> se mantuvieron rutinariamente a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% CO<sub>2</sub> en una mezcla de nutrientes DMEM/Hams F12 suplementada con suero de bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM, HEPES 15 mM y 400 µg/mL de G418. Para la producción en masa de pelets de células, se 35 hicieron crecer células CHO-hV<sub>1A</sub> adherentes hasta una confluencia de 90-100% en botellas tipo rodillo de 850 cm<sup>2</sup> que contenían un medio de mezcla de nutrientes DMEM/Hams F12 suplementado con suero de bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM y HEPES 15 mM. Las células CHO-hV<sub>1A</sub> confluentes se lavaron con disolución salina tamponada con fosfatos (PBS), se cosecharon en PBS enfriada en hielo y se centrifugaron a 1.000 rpm. Los pelets celulares se almacenaron a -80°C hasta su uso. Los pelets celulares se descongelaron en hielo y se homogeneizaron en una 40 disolución amortiguadora del pH para la preparación de membranas que consistía en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y se suplementaron con un cóctel inhibidor de las proteasas, (Roche). El homogeneizado celular se centrifugó a 1000 rpm, 10 min, 4°C y el sobrenadante se separó y almacenó en hielo. El pelet restante se homogeneizó y centrifugó como antes. Los sobrenadantes se juntaron y centrifugaron a 25.000 × g durante 30 min a 4°C. El pelet se resuspendió en una disolución amortiguadora del pH para congelar que consistía en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y 45 glicerol al 20% y se almacenó en pequeñas partes alícuotas a -80°C hasta su uso. La concentración de proteínas se determinó usando el reactivo de Bradford y BSA como patrón.

##### 1.2 *Enlace a filtros con V<sub>1A</sub>*

50 En cada nuevo lote de membrana se llevó a cabo la linealidad de proteínas seguida por estudios de saturación de enlace. Se escogió la concentración de membranas que dio un enlace específico en la porción lineal de la curva. A continuación, se realizaron estudios de saturación de enlace usando varias concentraciones de [<sup>3</sup>H]-arginina vasopresina, [<sup>3</sup>H]-AVP (0,05 nM-100 nM) y se determinaron K<sub>d</sub> y B<sub>max</sub>.

55 Los compuestos se ensayaron respecto a sus efectos sobre el enlace de [<sup>3</sup>H]-AVP a membranas CHO-hV<sub>1A</sub>, (<sup>3</sup>H-AVP; actividad específica 65,5 Ci/mmol; NEN Life Sciences). Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyeron a la concentración de trabajo de 10% de DMSO con una disolución de ensayo amortiguadora del pH que contenía Tris-HCL 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y BSA al 0,05%. Se añadieron 25 µL de compuesto y 25 µL de [<sup>3</sup>H]-AVP, (concentración final a o por debajo de K<sub>d</sub> determinada para el lote de membrana, típicamente 0,5 nM-0,6 nM) a placas de polipropileno de 96 pocillos de fondo redondo. La reacción de enlace se inició mediante la adición de 200 µL de membrana y las placas se agitaron suavemente durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción se terminó por filtración rápida usando un equipo Filtermate Cell Harvester (Packard Instruments) a través de una placa GF/B UniFilter de 96 pocillos que había sido premojada en polietilenoimina al 0.5% para impedir que se pegaran los péptidos. Los filtros se lavaron tres veces con 1 mL de disolución de lavado amortiguadora del pH 60 enfriada en hielo que contenía Tris-HCL 50 mM, pH 7,4 y MgCl<sub>2</sub> 5 mM. Las placas se secaron y se añadieron a cada pocillo 50 µL de Microscint-0 (Packard instruments). Las placas se sellaron y se contaron en un contador de centelleo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instruments). El enlace no específico (NSB) se determinó usando d(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>Tyr(Me)AVP ([β-mercaptop-β,β-ciclopentametilenopropionilo,0-Me-Tyr<sup>2</sup>,Arg<sup>8</sup>]vasopresina) (βMCPVP),

# ES 2 287 508 T3

(Sigma), no marcado, 1  $\mu$ M. Los datos de enlace del radioligando se analizaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros forzando el min a 0%. La pendiente se ajustó libremente y en las curvas válidas cayó entre -0.75 y -1.25. El enlace específico se calculó restando el NSB medio de la cpm total media. Para los compuestos de ensayo, la cantidad de ligando enlazado al receptor se expresó como enlace (%) = (cpm de la muestra - cpm de NSB medio)/cpm de enlace específico x100. El % de enlace se representó frente a la concentración de compuesto de ensayo y se ajustó a una curva sigmoidal. La constante de disociación inhibidora ( $K_i$ ) se calculó usando la ecuación de Cheng-Prusoff:  $K_i=IC_{50}/(1+[L]/K_d)$  en la que [L] es la concentración de ligando presente en el pocillo y  $K_d$  es la constante de disociación del radioligando obtenida a partir del análisis de la gráfica de Scatchard.

## 10 2.0 Ensayo funcional $V_{1A}$ : Inhibición de AVP/ $V_{1A}$ -R mediada por la movilización del $Ca^{2+}$ mediante un FLIPR (Lector de imágenes fluorescentes en placas) (Molecular Devices)

La liberación intracelular del calcio se midió en células CHO-h $V_{1A}$  usando un FLIPR, el cual permite la rápida detección de calcio tras la activación del receptor. El linaje celular CHO-h $V_{1A}$  fue amablemente proporcionado bajo acuerdo de licencia por Marc Thibonnier, Dept. of Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio. Las células CHO-V $_{1A}$  se mantuvieron rutinariamente a 37°C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5% en una mezcla de nutrientes DMEM/Hams F12 suplementada con suero de bovino fetal al 10%, L-glutamina 2 mM, HEPES 15 mM y 400  $\mu$ g/mL de G418. La tarde antes, las células de ensayo se extendieron en placas hasta una densidad de 20.000 células por pocillo en placas negras estériles de 96 pocillos con fondos transparentes para permitir la inspección de las células y las medidas de fluorescencia desde el fondo de cada pocillo. Se preparó el mismo día del ensayo una disolución de lavado amortiguadora del pH que contenía una disolución salina de Dulbecco tamponada con fosfatos (DPBS) y probenecid 2.5 mM y un colorante de carga que consistía de medio de cultivo celular que contenía Fluo-3-AM 4  $\mu$ M (disuelto en DMSO y ácido plurónico), (Molecular Probes) y probenecid 2,5 mM. Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron en una disolución de ensayo amortiguadora del pH que consistía en DPBS que contenía DMSO al 1%, BSA al 0,1% y probenecid 2,5 mM. Las células se incubaron con 100  $\mu$ L de colorante de carga por pocillo durante 1 hora a 37°C en una atmósfera humidificada con CO<sub>2</sub> al 5%. Despues de la carga del colorante, las células se lavaron tres veces en 100  $\mu$ L de disolución de lavado amortiguadora del pH usando un equipo lavador de placas Denley. En cada pocillo se dejaron 100  $\mu$ L de disolución de lavado amortiguadora del pH. La fluorescencia intracelular se midió usando un FLIPR. Las lecturas de fluorescencia se obtuvieron a intervalos de 2 s, añadiendo 50  $\mu$ L del compuesto de ensayo después de 30 s. A continuación, se tomaron unas 155 medidas adicionales a intervalos de 2 para detectar cualquier actividad agonista del compuesto. A continuación, se añadieron 50  $\mu$ L de arginina vasopresina (AVP) para que el volumen final de ensayo fuera 200  $\mu$ L. Se recogieron más lecturas de fluorescencia a intervalos de 1 s durante 120 s. Las respuestas se midieron como la intensidad de fluorescencia máxima (FI). Para la caracterización farmacológica, de cada respuesta de fluorescencia se restó una FI basal. Para las curvas de dosis de AVP - respuesta, cada respuesta se expresó como un % de la respuesta a la mayor concentración de AVP en esa fila. Para las determinaciones del IC<sub>50</sub> cada respuesta se expresó como un % de la respuesta a AVP. Los valores de IC<sub>50</sub> se convirtieron en un valor modificado de  $K_b$  usando la ecuación de Cheng-Prusoff que tiene en cuenta la concentración de agonista, [A], el EC<sub>50</sub> del agonista y la pendiente:  $K_b=IC_{50}/(2+[A]/A_{50})^{1/n}-1$  en la que [A] es la concentración de AVP, A<sub>50</sub> es el EC<sub>50</sub> de AVP a partir de la curva dosis - respuesta y n = pendiente de la curva dosis de AVP - response.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que son más potentes, tienen una duración de la acción más larga, tienen un intervalo de actividad más amplio, son más estables, tienen menos efectos secundarios o son más selectivos, o tienen otras muchas más propiedades útiles que los compuestos de la técnica anterior.

45 Así, la invención proporciona:

- (i) un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables;
- 50 (ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables;
- (iii) una formulación farmacéutica que incluye compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;
- 55 (iv) un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento;
- (v) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agresión, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, el trastorno de ansiedad, el asma, la aterosclerosis, el fallo cardiaco, las enfermedades cardiovasculares, cataratas, enfermedades del sistema nerviosos central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea, edema, emesis, endometriosis, enfermedades gastrointestinales, glaucoma, enfermedades ginecológicas, enfermedades del corazón, hipertensión, hiponatremia, isquemia, enfermedad isquémica del corazón, retardo del crecimiento intrauterino, tumor pulmonar, trastorno de la micción, enfermedad del movimiento, mittlesmerchz, neoplasma, nefrotoxicidad, dia-

# ES 2 287 508 T3

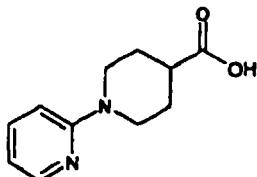
5 betes no dependiente de la insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, eyaculación precoz, parto prematuro, enfermedades pulmonares, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, fallo renal, disfunción sexual masculina y femenina, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital, urolitiasis;

- (vi) el uso como en (v) en el que la enfermedad o trastorno sea dismenorrea;
- 10 (vii) un método de tratamiento de un mamífero para tratar la agresión, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, el trastorno de ansiedad, el asma, la aterosclerosis, el fallo cardiaco, las enfermedades cardiovasculares, cataratas, enfermedades del sistema nervioso central, isquemia cerebro-vascular, cirrosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, dismenorrea, edema, emesis, endometriosis, enfermedades gastrointestinales, glaucoma, enfermedades ginecológicas, enfermedades del corazón, hipertensión, hiponatremia, isquemia, enfermedad isquémica del corazón, retardo del crecimiento intrauterino, tumor pulmonar, trastorno de la micción, enfermedad del movimiento, mittlesmerchz, neoplasma, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de la insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, eyaculación precoz, parto prematuro, enfermedades pulmonares, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, fallo renal, disfunción sexual masculina y femenina, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital, urolitiasis, que incluye tratar a dicho mamífero con una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o con una de sus sales, solvatos o composiciones farmacéuticamente aceptables;
- 15 (viii) un método como en (vii) en el que la enfermedad o trastorno es dismenorrea;
- 20 (ix) un nuevo compuesto intermedio de la fórmula (II);
- (x) el uso de un agente antagonista de V1a en combinación con un anticonceptivo oral para el tratamiento de la dismenorrea;
- 25 (xi) el uso de una combinación de un compuesto de fórmula (I) con un anticonceptivo oral para el tratamiento de la dismenorrea.

La invención se ilustra mediante las siguientes preparaciones y ejemplos:

## 35 Preparación 1

### *Ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico*

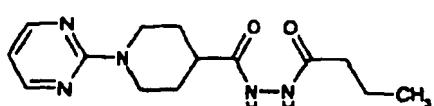


A una disolución del éster de etilo del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico (5,8 g, 24 mmol) se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (5M, 24,8 mL, 0,12 mol) (véase la referencia Farmaco, 1993, 48(10), 1439) en 1,4-dioxano (100 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y a continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de intercambio de iones con una resina Dowex® 50 WX8 usando metanol y una disolución de hidróxido de amonio en agua como eluyente (gradiente de 0:0:100 a 0:5:95 a 5:5:90). El material obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (4,42 g).

55 LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 288 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 2

### *N'-Butiril-hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico*



Se agitó durante 10 minutos una mezcla de ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico (3,0 g, 14,5 mmol) (véase la referencia documento US 4826843), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,96 g, 14,5 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-di-

# ES 2 287 508 T3

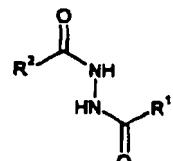
metilaminopropil-3-etilcarbodiimida (2,78 g, 14,5 mmol) en diclorometano (100 mL). Se añadió la hidrazida del ácido butírico (1,78 g, 17,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se añadió una disolución de hidrógenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido formado se aisló por filtración. El material obtenido se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título (2,62 g). LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 314 [M+Na]<sup>+</sup>

## Preparaciones 3-11

Los compuestos de las siguientes preparaciones tabuladas (tabla 1) de la fórmula general:

10

15



se prepararon mediante un método similar al de la preparación 2 usando el ácido carboxílico y la hidrazida apropiados.

20

TABLA 1

25

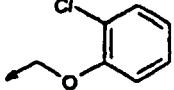
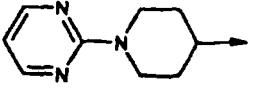
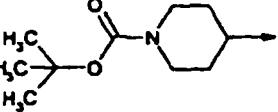
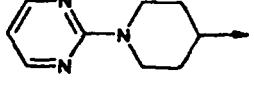
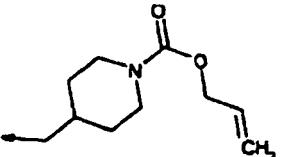
Número de la preparación	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
3		
4		
5		
6		
7		
8		

50

55

60

65

Número de la preparación	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
5		
10	CH <sub>3</sub>	
15	10	
20	11 <sup>A</sup>	
25		
30		

<sup>A</sup> Para el ácido carboxílico de partida véase la referencia documento WO 9821210 (compuesto intermedio 96)

### Preparación 3

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 328 [M+Na]<sup>+</sup>

### Preparación 4

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 314 [M+Na]<sup>+</sup>

### Preparación 5

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 396 [M+Na]<sup>+</sup>

### Preparación 6

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 314 [M+Na]<sup>+</sup>

### Preparación 7

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,69 (m, 4H), 1,58 (m, 6H), 2,93 (m, 2H), 4,62 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 8,34 (d, 2H), 9,67 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

### Preparación 8

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,50 (m, 2H), 1,80 (d, 2H), 2,90 (t, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,60 (t, 1H), 6,95 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,30 (m, 2H), 10,0 (m, 2H).

# ES 2 287 508 T3

Preparación 9

<sup>5</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,39 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,92 (d, 2H), 9,88 (s, 2H).

Preparación 10

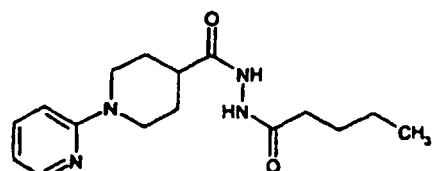
<sup>10</sup> LCMS: *m/z* ES<sup>-</sup> 320 [M-H]<sup>-</sup>

Preparación 11

<sup>15</sup> LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 306 [M+Na]<sup>+</sup>

Preparación 12

<sup>20</sup> *N'*-Pentanoil-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico

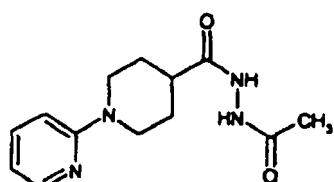


<sup>30</sup> El ácido carboxílico de la preparación 1 (1,5 g, 7,3 mmol) se suspendió en diclorometano (40 mL) que contenía N,N-dimethylformamida (2 gotas) y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,27 mL, 14 mmol) en diclorometano (5 mL). La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y a continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en hexano y se evaporó (3 x 20 mL). El residuo se disolvió en diclorometano y se enfrió a 0°C y <sup>35</sup> se añadió la hidrazida del ácido pentanoico (1,7 g, 14,6 mmol). Se añadió gota a gota 1-metil-pirrolidin-2-ona (1,6 mL, 14,6 mmol) en diclorometano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico. El material obtenido se disolvió en agua y se acidificó a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 2N. La disolución ácida se filtró y el filtrado se lavó con acetato de etilo (3 x 20 mL) y a continuación se basificó con carbonato de sodio. El sólido formado se trituró con éter dietílico y <sup>40</sup> se aisló por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,68 g).

LCMS: *m/z* ES<sup>-</sup> 303 [M-H]<sup>-</sup>

<sup>45</sup> Preparación 13

*N'*-Acetyl-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico



<sup>55</sup> El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido carboxílico de la preparación 1 y acetil hidrazida con un rendimiento de 39% siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 12.

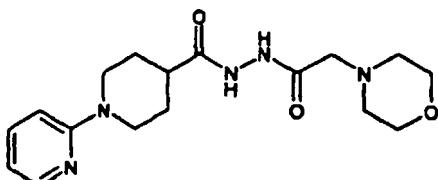
APCI MS *m/z* 263 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 14

*N'-(2-Morfolin-4-il-acetil)-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico*

5

10



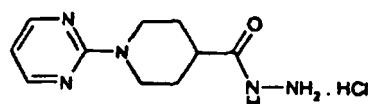
El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido carboxílico de la preparación 1 y la hidrazida del ácido morfolin-4-il-acético (véase la referencia Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 250), con un rendimiento de 36% siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 12.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,87 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,60 (m, 5H), 2,59 (s, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,81 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

## 20 Preparación 15

*Hidrocloruro de la hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico*

25



Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 75 mL, 0,3 mol) a la hidrazone de la preparación 10 (5,5 g, 17 mmol) en metanol (20 mL) a 0°C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3 g)

35

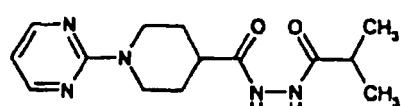
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,57 (m, 2H), 1,83 (d, 2H), 2,70 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 4,64 (d, 2H), 6,78 (t, 1H), 8,47 (d, 2H), 11,35 (s, 1H).

## Preparación 16

40

*N'-Isobutiril-hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico*

45



La hidrazida de la preparación 15 (1,5 g, 4,6 mmol) se disolvió en N,N-dimethylformamida (15 mL) que contenía trietilamina (1,95 mL, 4,6 mmol) y se añadió cloruro de isobutirilo (0,53 mL, 5,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y agua. La disolución orgánica se lavó con disolución de hidrógenocarbonato de sodio, y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (gradiente de 0:100 a 4:96) para dar el compuesto del título (300 mg).

55

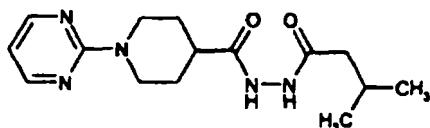
LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 314 [M+Na]<sup>+</sup>

## Preparación 17

60

*N'-(3-Metil-butiril)-hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico*

65



## ES 2 287 508 T3

Se añadieron diisopropiletilamina (10,2 mL, 56,8 mmol) y cloruro de 3-metilbutirilo (4,62 mL, 38 mmol) a una disolución del éster de *terc*-butilo de la hidrazina del ácido carboxílico en diclorometano (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). Las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con disolución de hidrógenocarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida.

El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución 4M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 56 horas y el disolvente se evaporó a presión reducida.

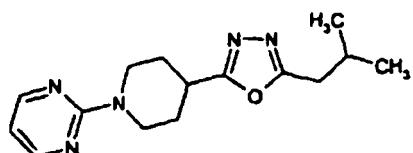
10 El residuo se añadió a una mezcla de ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico (6,6 g, 31,7 mmol) (véase la referencia documento US 4826843), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (4,28 g, 31,7 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (6,09 g, 31,7 mmol) en diclorometano (50 mL). Se añadió diisopropiletilamina (17 mL, 95 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con agua y a 15 continuación con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,49 g).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,90 (s, 6H), 1,50 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,99 (m, 4H), 4,61 (d, 2H), 6,59 (t, 1H), 8,34 (d, 2H), 9,59 (d, 1H), 9,67 (d, 1H). LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 304 [M-H]<sup>-</sup>

20 Preparación 18

*2-[4-(5-Isobutyl-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidina*

25



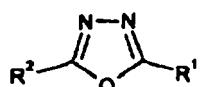
30 La hidrazida de la preparación 17 (4,49 g, 14,7 mmol) se suspendió en oxicloruro de fósforo (50 mL) a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida y las últimas trazas de oxicloruro de fósforo se separaron por destilación azeotrópica con tolueno. El residuo se basificó con una disolución de hidrógenocarbonato de sodio y la disolución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite marrón (4,23 g).

35 40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,92 (s, 6H), 1,64 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 2,71 (d, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 6,60 (t, 1H), 8,34 (d, 2H).

45 LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 288 [M+H]<sup>+</sup>

Preparaciones 19-30

50 Los compuestos de las siguientes preparaciones tabuladas (Tabla 2) de la fórmula general:



55

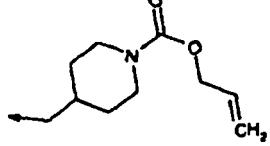
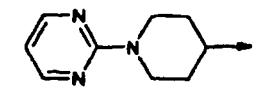
se prepararon por un método similar al de la preparación 18 usando la hidrazida apropiada.

60

65

TABLA 2

Número de la preparación	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
19 <sup>a</sup>		
20 <sup>b</sup>		
21 <sup>c</sup>		
22 <sup>d</sup>		
23 <sup>e</sup>		
24 <sup>f</sup>		
25 <sup>g</sup>		
26 <sup>h</sup>		
27 <sup>i</sup>	CH <sub>3</sub>	
28 <sup>j</sup>	CH <sub>3</sub>	

Número de la preparación	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
5		
10	29 <sup>k</sup>	
15		

a - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 3

b - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 2

c - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 8

d - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 7

e - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 4

f - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 17

g - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 5

h - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 12

i - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 13

j - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 11

k - Como material de partida se usó la hidrazida de la preparación 14

Preparación 19

APCI MS *m/z* 288 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 20

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 274 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 21

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 272,274 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 22

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,08 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 3,18 (m, 3H), 4,72 (m, 2H), 6,50 (t, 1H), 8,33 (d, 2H).

Preparación 23

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 296 [M+Na]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

Preparación 24

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 288 [M+H]<sup>+</sup>

5

Preparación 25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1,68 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 4,54 (m, 2H) 5,35 (s, 2H), 6,61 (t, 1H), 7,08 (m, 4H), 8,36 (d, 2H).

10

Preparación 26

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 309 [M+Na]<sup>+</sup>

15

Preparación 27

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 267 [M+Na]<sup>+</sup>

20

Preparación 28

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 288 [M+Na]<sup>+</sup>

25

Preparación 29

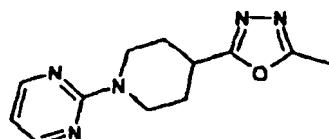
APCI MS  $m/z$  330 [M+H]<sup>+</sup>

30

Preparación 30

2-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidina

35



40

Se calentó a 50°C durante 2 h una disolución de la hidrazida de la preparación 35a (203 mg, 0,92 mmol) y NN-dimetilaminoacetamida dimetilacetal en N,N-dimetilformamida (10 mL) y a continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en xileno (20 mL) y se añadió ácido para-toluenosulfónico (10 mg). La mezcla se calentó a 150°C durante 18 h y a continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (5:95). El material aislado se trituró con éter dietílico/pentano (1:1) para dar el compuesto del título como un sólido color de ante (205 mg).

45

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,87 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 3,18 (m, 3H), 4,76 (m, 2H), 6,50 (t, 1H), 8,31 (d, 2H).

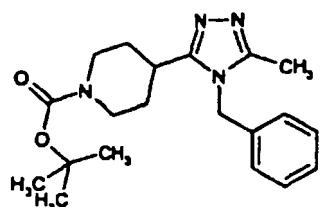
LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 246 [M+Na]<sup>+</sup>

55

Preparación 31

Éster de terc-butilo del ácido 4-(4-bencil-5-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-yl)-piperidina-1-carboxílico

60



65

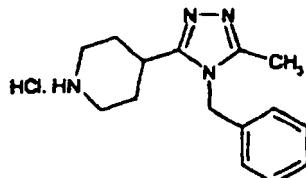
# ES 2 287 508 T3

Se calentaron a 150°C durante 1 hora el éster de terc-butilo del ácido 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (5 g, 18,7 mmol) (véase la referencia documento WO 0039125), bencilamina (2,5 mL, 22 mmol) y cloruro de magnesio (100 mg), se añadió una cantidad adicional de bencilamina (2,5 mL, 22 mmol) y la mezcla se calentó a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (3:97). El material aislado se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4,69 g).

LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 379 [M+Na]<sup>+</sup>

10 Preparación 32

*Hidrocloruro de 4-(4-bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina*

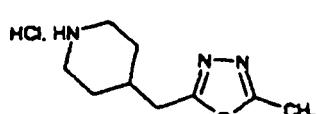


Se añadió la piperidina protegida de la preparación 31 (4,5 g, 12,6 mmol) a una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 80 mL) y la mezcla se agitó a 15°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3,25 g).

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D): δ 2,03 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 5,46 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 11,40 (s, 2H).

30 Preparación 33

*Hidrocloruro de 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-piperidina*

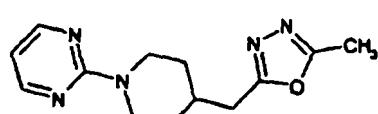


40 La piperidina protegida de la preparación 28 (934 mg, 3,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y tris (dibencilidenacetona)dipaladio (65 mg, 0,18 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (75 mg, 0,18 mmol) y se añadieron ácido 2-tiobenzoico (1,9 g, 12,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La disolución orgánica se acidificó con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con ácido clorhídrico 2M (50 mL). La disolución ácida se lavó con acetato de etilo y a continuación se liofilizó para dar el compuesto del título como una espuma blanca (900 mg).

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,46 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,79 (d, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 8,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H).

50 Preparación 34

*2-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-piperidin-1-il]-pirimidina*



60 La piperidina de la preparación 33 (766 mg, 3,52 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se añadieron 2-cloropirimidina (510 mg, 3,52 mmol) y carbonato de potasio (1,46 g, 10,6 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y la mezcla se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El material obtenido se recristalizó en acetato de etilo/metanol y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (gradiente de 0:100 a 1:99) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (310 mg).

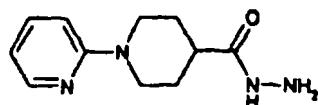
65 APCI MS m/z 260 [M+H]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

Preparación 35

*Hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico*

5



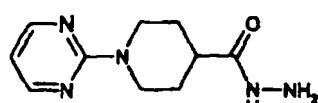
10 El éster de etilo del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-carboxílico (1 g, 4,3 mmol)(véase la referencia Farmaco, 1993, 48(10), 1439) se disolvió en metanol (20 mL) que contenía hidrazina hidrato (620  $\mu$ L, 20 mmol) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El sólido formado se trituró con propan-2-ol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (493 mg).

15 APCI MS m/z 221 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 35a

*Hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico*

20



25

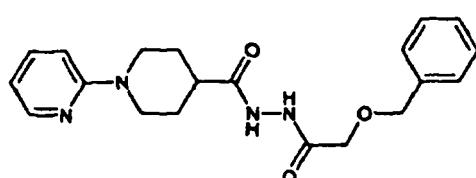
El compuesto del título se obtuvo a partir del éster de etilo del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico (véase Farmaco, 1993, 48(10), 1439) con un rendimiento de 91% siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 35.

30 APCI MS m/z 222 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 36

*N'-(2-Benciloxi-acetyl)-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico*

40



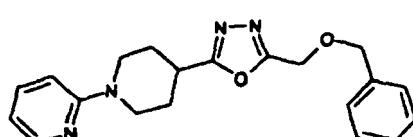
45 La hidrazida de la preparación 35 (190 mg, 8,6 mmol) se suspendió en diclorometano que contenía 4-metilmorfolina (136  $\mu$ L, 1,5 mmol) y se añadió gota a gota cloruro de benciloxiacetilo (136  $\mu$ L, 8,6 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se diluyó con diclorometano (50 mL). La disolución orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido cremoso (285 mg).

50 APCI MS m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 37

*4-(5-Benciloximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

60



65 La hidrazida de la preparación 36 (260 mg, 0,7 mmol) se mezcló con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (268  $\mu$ L, 12,7 mmol), fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (22 mg, 0,07 mmol) e imidazol (20 mg) en clorobenceno (5 mL). La mezcla se calentó a 150°C durante 16 horas y a continuación se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título (140 mg).

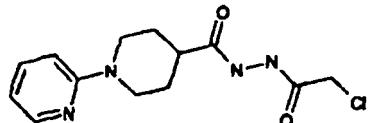
APCI MS m/z 350 [M+H]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

## Preparación 38

*N'*-(2-Cloroacetil)-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2]bipiridinil-4-carboxílico

5



10

La hidrazida de la preparación 35 (23,6 g, 0,11 mol) se suspendió en diclorometano (500 mL) y se añadió 4-metilmorfolina (17,7 mL, 0,16 moles). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo y se añadió cloruro de cloroacetilo (12,8 mL, 0,16 mol) gota a gota. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con diclorometano y éter dietílico y se secó a vacío para dar el compuesto del título (20,4 g).

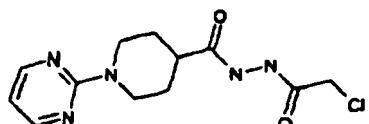
LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 297 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 38a

20

*N'*-(2-Cloro-acetil)-hidrazida del ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico

25



30

El compuesto del título se preparó a partir de la hidrazida de la preparación 35a y cloruro de cloroacetilo con un rendimiento de 96%, usando el procedimiento descrito en la preparación 38.

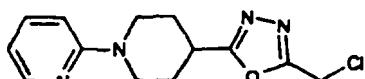
APCI MS m/z 298 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 39

35

4-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinilo

40



45

La hidrazida de la preparación 38 (20,4 g, 69 mmol) se suspendió en oxicloruro de fósforo (150 mL) a 100°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se añadió a agua. La capa acuosa se basificó por adición de hidrógeno-carbonato de sodio y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El material aislado se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (15 g).

50

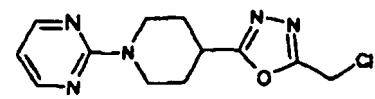
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,91 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,08 (d, 1H).

## Preparación 39a

55

2-[4-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il]-pirimidina

60



El compuesto del título se preparó a partir de la hidrazida de la preparación 38a, con un rendimiento de 84%, usando el procedimiento descrito en la preparación 39.

65

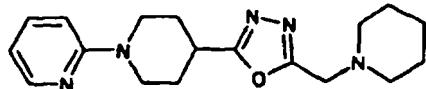
APCI MS  $m/z$  280 [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

## Preparación 40

*4-(5-Piperidin-1-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H[1,2']bipiridinilo*

5



10 El compuesto clorometilado de la preparación 39 (0,5 g, 1,8 mmol) se añadió a piperidina (0,18 mL, 1,8 mmol) y carbonato de potasio (0,5 g, 3,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 mL) y la mezcla se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con agua y a continuación con ácido clorhídrico 2N y las disoluciones acuosas combinadas se basificaron con hidrógeno-carbonato de sodio sólido. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3) y las 15 capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano como eluyente (2:0,25:98) para dar el compuesto del título como un sólido rosa pálido (0,48 g).

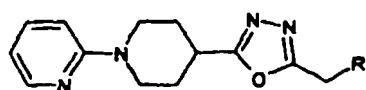
LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 328 [M+H]<sup>+</sup>

20

## Preparaciones 41-42

Los compuestos de la tabla 3 que tienen la fórmula general:

25



30 se prepararon por un método similar al descrito en la preparación 40, usando el producto de la preparación 39 y una amina apropiada.

TABLA 3

35

Número de la preparación	R
41	
42	

50

## Preparación 41

55  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,61 (m, 2H), 1,91 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,30 (m, 5H), 3,82 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,08 (m, 1H).

## Preparación 42

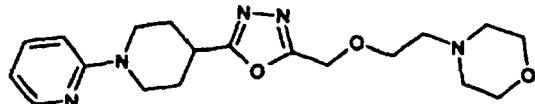
60  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,48 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,54 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,05 (m, 1H).

65

## Preparación 43

*4-[5-(2-Morfolin-4-il-etoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

5



10 Se añadió 2-morfolin-4-il-etanol (313  $\mu$ L, 2,6 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) a una suspensión de hidróxido de sodio (60% en aceite mineral, 103 mg, 2,6 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una suspensión del compuesto clorometilado de la preparación 39 (600 mg, 2,16 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL) en 4 partes alícuotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la disolución se extrajo con agua (100 mL). La disolución acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano como eluyente (5:0,5:95) para dar el compuesto del título (500 mg).

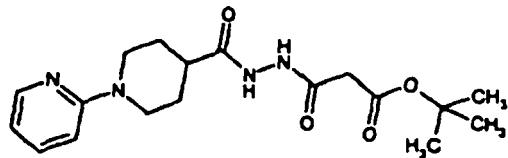
15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,85 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,06 (m, 1H).

## Preparación 44

*Éster de terc-butilo del ácido 3-oxo-3-[N'-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-hidrazino]-propiónico*

25

30



Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una mezcla de la hidrazina de la preparación 35 (2,2 g, 10 mmol), malonato de terc-butilo (1,6 g, 10 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (2,02 g, 15 mmol), trietilamina (4,8 mL, 20 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida (2,4 g, 12,5 mmol) en diclorometano (50 mL).  
35 The reacción se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con agua (150 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 1,4 g.

$^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$ : 1,42 (s, 9H), 1,78 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,25 (d, 1H).

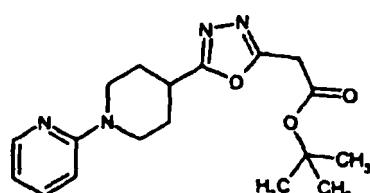
LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 363 [MH<sup>+</sup>]

## Preparación 45

45

*Éster de terc-butilo del ácido [5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-acético*

50



55

Se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,62 mL, 11,6 mmol) a una disolución enfriada en hielo de la hidrazida de la preparación 44 (1,4 g, 3,86 mmol), en diclorometano (50 mL) y piridina (1,56 mL, 19,3 mmol), de modo que se mantuviera la temperatura por debajo de 15°C. La reacción se agitó con refrigeración con hielo durante otras 2 horas, y a continuación se diluyó con diclorometano (50 mL), y se lavó con una disolución acuosa de amoníaco al 4%. Este lavado acuoso se extrajo con diclorometano (50 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite. Éste se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:acetato de etilo (100:0 a 70:30) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo, 633 mg.

60  $^1\text{H}$  NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$ : 1,42 (s, 9H), 1,89 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07 (m, 1H).

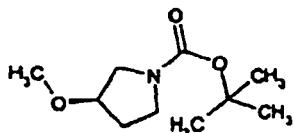
LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 345 [MH<sup>+</sup>]

# ES 2 287 508 T3

## Preparación 46

### *Éster de terc-butilo del ácido (3*R*)-3-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico*

5



10

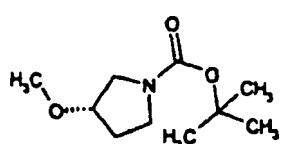
El éster de terc-butilo del ácido (3*R*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico (12,5 g, 66,70 mmol) se disolvió en tetrahidrofuran (334 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. La mezcla de reacción se trató con hidruro de sodio (2,20 g, dispersión al 80% en un aceite mineral, 73,3 mmol) y se permitió que se calentara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató a continuación con yoduro de metilo (14,5 g, 100 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se concentró a vacío hasta que sólo quedó la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (750 mL), la capa orgánica se separó, se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró a vacío para dar el producto de título como un aceite marrón, 12,48 g.

20  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,44 (s, 9H), 1,92 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,86 (m, 1 H).

## Preparación 47

### *Éster de terc-butilo del ácido (3*S*)-3-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico*

25



30

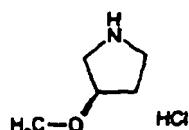
El producto de título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 46 usando el éster de terc-butilo del ácido (3*S*)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico.

35  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,44 (s, 9H), 1,92 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 3,86 (m, 1 H).

## Preparación 48

### *Hidrocloruro de (3*R*)-3-metoxi-pirrolidina*

40



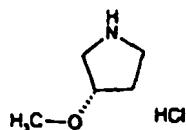
45

Se añadió gota a gota una disolución de HCl en dioxano (4M, 13 mL) a una disolución enfriada en hielo del producto de la preparación 46 (2,12 g, 10,5 mmol) en dioxano (2 mL). Se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a destilación azeotrópica con éter. El sólido se trituró con éter, y el sólido se separó por filtración y se secó a vacío para dar el producto como un aceite marrón, 1,34 g.

## Preparación 49

### *Hidrocloruro de (3*S*)-3-metoxi-pirrolidina*

55 60

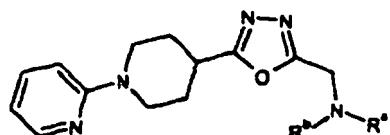


El producto de título se preparó por un método similar al descrito para la preparación 48 usando the producto de la preparación 47 como material de partida.

## ES 2 287 508 T3

Preparaciones 50-57

5

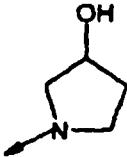
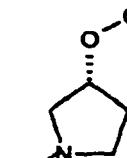
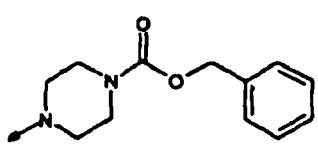


- 10 Se agitó entre 50-100°C durante hasta 4 horas una mezcla del cloruro de la preparación 39 (1eq), la amina ( $R^aR^bNH$ ), (1,0-1,5 eq) y carbonato de potasio (2-5 eq) en N,N-dimetilformamida ( $1-5\text{ mL.mmol}^{-1}$ ). La mezcla enfriada se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de elución de pentano:acetato de etilo:metanol (35:65:0 a 0:100:0 a 0:90:10) o diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (99:2:0,12 a 96:4:0,25) para dar los compuestos del título.
- 15

TABLA 4

20	Prep No	$NR^aR^b$	Datos
25	50		$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz) $\delta$ : 1,82-1,92 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,26 (m, 1 H), 3,33 (s, 3H), 3,49 (t, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,86 (d, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 8,07 (d, 1H). LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 318 [MH $^+$ ]
30	51		$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz) $\delta$ : 1,73-1,79 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,44 (t, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07 (d, 1H). LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 332 [MH $^+$ ]
35	52 <sup>a</sup>		$^1H$ NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz) $\delta$ : 1,80-1,94 (m, 6H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,65-2,72 (m, 4H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07 (m, 1H). LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 314 [MH $^+$ ]

## ES 2 287 508 T3

Prep No	NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>	Datos
53		<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,71-1,78 (m, 1H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,09-2,20 (m, 3H), 2,60-2,69 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 1H). 3,94 (s, 2H), 4,25 (m, 2H). 4,31-4,37 (m, 1H). 6,65 (dd, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 7,54 (m, 1H), 8,07 (d, 1 H).</p> <p>LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 330 [MH<sup>+</sup>]</p>
54 <sup>b</sup>		<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,80-1,94 (m, 3H), 2,05-2,20 (m, 3H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,73-2,89 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 4H), 4,26 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H). 8,07 (d, 1H).</p> <p>LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 344 [MH<sup>+</sup>]</p>
55 <sup>c</sup>		<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,80-2,20 (m, 6H), 2,62-2,89 (m, 4H), 3,11 (m, 2H), 3,24-3,29 (m, 4H), 3,92-4,00 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07 (d, 1H).</p> <p>LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 344 [MH<sup>+</sup>]</p>
56		<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,84 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,84 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,54 (m, 1H), 8,05 (m, 1H).</p>

Prep No	NR <sup>a</sup> R <sup>b</sup>	Datos
		LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 463 [MH <sup>+</sup> ]
57 <sup>d</sup>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,83 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,70, 2,95 (2xm, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,04 (m, 1H).

a - La reacción se realizó con pirrolidina como disolvente

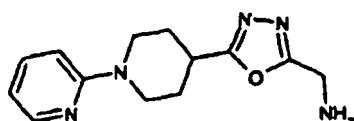
b - Se usó la amina de la preparación 49

c - Se usó la amina de la preparación 48

d - Se usó la sal de HCl de la amina.

### Preparación 58

C-[5-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metilamina



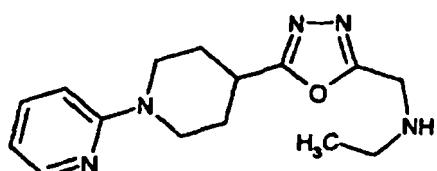
Se calentó a 60°C durante 3 horas una mezcla del cloruro de la preparación 39 (2 g, 7,28 mmol) en amoníaco 0,88 (100 mL). La disolución se concentró a presión reducida para dar un aceite naranja. Éste se preadsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0,25 a 95:5:0,5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, 1,3 g.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,82-1,94 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,06-3,13 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,06 (d, 1H).

LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 283 [MH<sup>+</sup>]

### Preparación 59

Etil-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amina



## ES 2 287 508 T3

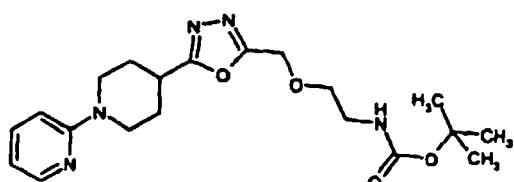
Una disolución del cloruro de la preparación 39 (500 mg, 1,8 mmol) en etilamina en tetrahidrofurano (5 ml, 2M, 10 mmol) se agitó a 60°C durante 4 horas en un depósito sellado. La disolución se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y una disolución de carbonato de sodio. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con más diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se evaporaron a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (99:1:0,25 a 96:4:0,5) como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,13 (t, 3H), 1,85-1,96 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,67 (q, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,07 (d, 1H).

10 LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 288 [MH<sup>+</sup>]

### Preparación 60

<sup>15</sup> Éster de *terc*-butilo del ácido {2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi]-etil}-carbámico



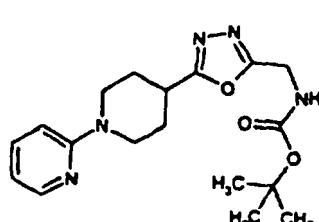
Se añadió gota a gota un disolución del N-(2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (0,42 g, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) a una suspensión de hidruro de sodio (103 mg, dispersión al 60% en un aceite mineral, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una suspensión del cloruro de la preparación 39 (600 mg, 2,15 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) se lavó con agua (100 mL). La disolución orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano:acetato de etilo (50:50) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, 410 mg.

35 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,43 (s, 9H), 1,90 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 8,04 (m, 1H).

40 LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 404 [MH<sup>+</sup>]

### Preparación 61

<sup>45</sup> Éster de *terc*-butilo del ácido [5-(3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-carbámico



55 Se añadió gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,31 g, 6,02 mmol) en diclorometano (10 mL) a una disolución enfriada en hielo de la amina de la preparación 58 (1,3 g, 5,01 mmol) en diclorometano (15 mL), y una vez que finalizó la adición la disolución se agitó a 0°C durante 10 minutos. A continuación, se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante otras 18 horas. La mezcla se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio, se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 98:2:0,25). El producto se trituró con una disolución de pentano:éter, a continuación se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 1,9 g.

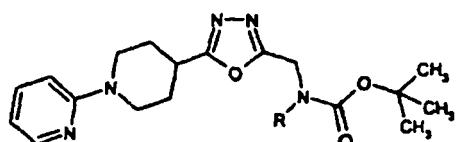
65 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,45 (s, 9H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07 (d, 1H); LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 360 [MH<sup>+</sup>]

Preparaciones 62-64

Los siguientes compuestos de fórmula general:

5

10



se obtuvieron cuantitativamente como aceites incoloros a partir de las aminas apropiadas y de dicarbonato de di-terc-butilo siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 61.

15

TABLA 5

Prep No.	R	Datos
62 <sup>a</sup>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,14 (t, 3H), 1,43 (br s, 9H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,08 (d, 1 H). LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 388 [MH <sup>+</sup> ]
63 <sup>b</sup>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,39-1,46 (m, 9H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,26 (m, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,51 (s, 4H), 4,25 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07 (d, 1H). LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 418 [MH <sup>+</sup> ]
64 <sup>c</sup>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,38-1,51 (m, 9H), 1,78-1,91 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,40 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,07 (d, 1 H). LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 432 [MH <sup>+</sup> ]

a - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 59.

b - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 50.

65

c - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 51.

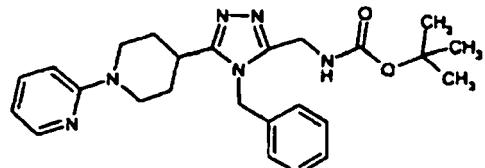
## ES 2 287 508 T3

## Preparación 65

Éster de terc-butilo del ácido [4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-carbámico

5

10



Se agitó a 150°C durante 18 horas una mezcla del oxadiazol de la preparación 61 (900 mg, 2,5 mmol), bencilamina (1.1 mL, 10 mmol), y ácido para-toluenosulfónico (90 mg, 0,47 mmol) en xileno (10 mL). La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa de carbonato de sodio, y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó a presión reducida para dar un aceite naranja. Este se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 666 mg.

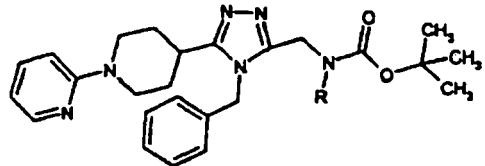
<sup>20</sup>  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,31 (s, 9H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,32-7,40 (m, 4H), 7,51 (m, 1H), 8,03 (d, 1H); LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 449 [MH $^+$ ]

## Preparaciones 66-68

25

Los compuestos del título de fórmula general:

30



35

se prepararon a partir de los correspondientes oxadiazoles y bencilamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 65, excepto que todos los productos se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 95:5:0,5) para dar los productos finales.

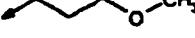
40

TABLA 6

Prep No.	R	Rendimiento/forma	Datos
66 <sup>a</sup>		31% sólido blanco	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz) $\delta$ : 1,10 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,72 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,87-3,00 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,47 (s, 2H),

65

## ES 2 287 508 T3

Prep No.	R	Rendimiento/forma	Datos
			6,70 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,01 (nr s, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,62 (m, 1 H), 8,00 (d, 1H).  LRMS: m/z (APCl <sup>+</sup> ) 477 [MH <sup>+</sup> ]
67 <sup>b</sup>		35% Sólido blanco	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,29 (s, 9H), 1,71 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,52 (m, 1 H), 8,03 (d, 1 H).  LRMS: m/z (APCl <sup>+</sup> ) 507 [MH <sup>+</sup> ]
68 <sup>c</sup>		Cuantitativo Sólido blanco	<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,31 (s, 9H), 1,68-1,90 (m, 6H), 2,79 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,37 (t, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,62 (m, 1H),

## ES 2 287 508 T3

Prep No.	R	Rendimiento/forma	Datos
			6,80 (d, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,03 (d, 1H). LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 521 [MH <sup>+</sup> ]

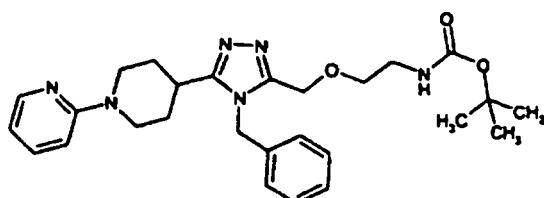
a - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 62. El producto se disolvió adicionalmente en diclorometano, se trató con un isocianato en fase sólida (12 eq), la mezcla se dejó reposar durante 2 horas con agitación ocasional, a continuación se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto deseado.

b - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 63. El producto se obtuvo después de la trituración en éter.

c - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 64.

Preparación 69

*Éster de terc-butilo del ácido {2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-etyl}-carbámico*



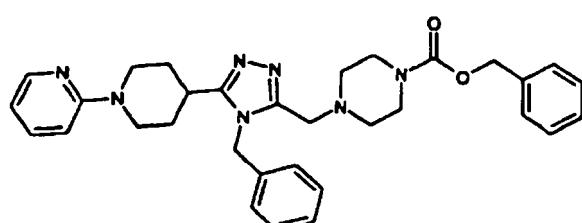
Se calentó a 150°C durante 18 horas una mezcla del oxadiazol de la preparación 60 (200 mg, 0,5 mmol), ácido para-toluenosulfónico (20 mg), y bencilamina (162 µL, 1,5 mmol) en xileno (2 mL). La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 a 95:5:0,5). El producto se trituró con éter, y sólido resultante se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 120 mg.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,41 (s, 9H), 1,71 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,03 (d, 1H).

LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 493 [MH<sup>+</sup>]

Preparación 70

*Éster de bencilo del ácido 4-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-pi-perazina-1-carboxílico*



## ES 2 287 508 T3

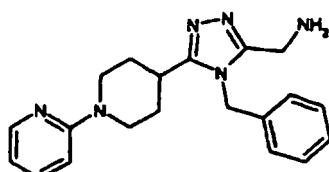
Se calentó a 150°C durante 18 horas una mezcla del oxadiazol de la preparación 56 (250 mg, 0,54 mmol), ácido para-toluenosulfónico (20 mg), y bencilamina (176 µL, 1,62 mmol) en xileno (8 mL). La reacción enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL), y las capas se separaron. La disolución orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 155 mg.

<sup>10</sup>  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,77 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,18 (br s, 4H), 2,82 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,22-7,41 (m, 8H), 7,52 (m, 1H), 8,02 (m, 1H).

<sup>10</sup> LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 552 [MH<sup>+</sup>]

Preparación 71

<sup>15</sup> *C-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-metilamina*



<sup>25</sup>

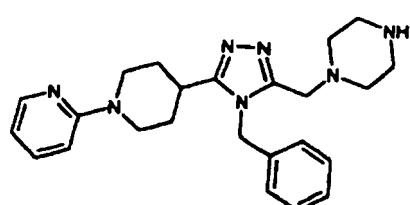
Se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas una mezcla de la amina protegida de la preparación 65 (660 mg, 1,47 mmol) en diclorometano (10 mL) y ácido trifluoroacético (10 mL). La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre una disolución acuosa de carbonato de sodio y diclorometano. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo más con diclorometano y las disoluciones orgánicas combinadas se separaron con salmuera y se secaron ( $MgSO_4$ ), a continuación se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 500 mg.

<sup>30</sup>  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,77 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,88 (br s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,33-7,41 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).

<sup>35</sup> LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 349 [MH<sup>+</sup>]

Preparación 72

<sup>40</sup> *4-(4-Bencil-5-piperazin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



<sup>50</sup>

Una mezcla de la piperazina protegida de la preparación 70 (225 mg, 0,4 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (30 mg) en etanol (20 mL) se hidrogenó a 4 atm y temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Arbocel® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un cartucho de sílice Isolute® y un gradiente de elución de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0 a 90:10:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 125 mg.

<sup>60</sup>  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,76 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,83 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 4,28 (d, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,63 (dd, 1 H), 6,81 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (m, 1H).

<sup>65</sup> LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 418 [MH<sup>+</sup>]

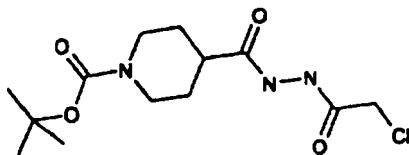
# ES 2 287 508 T3

## Preparación 73

### *Éster de terc-butilo del ácido 4-[N'-(2-cloro-acetil)-hidrazinocarbonil]-piperidina-1-carboxílico*

5

10



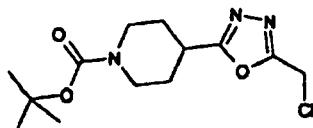
El éster de terc-butilo del ácido 4-hidrazinocarbonil-piperidina-1-carboxílico (véase la referencia documento WO 9703986 A1 19970206) (25 g, 103 mmol) se disolvió en diclorometano (300 mL) y se añadió 4-metilmorfolina (12,5 mL, 113 mmol). La mezcla se enfrió usando un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (8,2 mL, 103 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción repartió con una disolución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido blanco (29,6 g).

20 APCI MS  $m/z$  318 [M-H]<sup>+</sup>25 Encontrado; C, 48,01; H, 6,91; N, 12,85; C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl 0,3 H<sub>2</sub>O requiere; C, 48,02; H, 7,01; N, 12,92%.

## Preparación 74

### *Éster de terc-butilo del ácido 4-(5-clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico*

30



La hidrazida de la preparación 73 (5,0 g, 15,6 mmol) se suspendió en diclorometano (200 mL) y se añadió piridina (6,4 mL, 78 mmol) antes de enfriar la mezcla a 10°C. Se añadió gota a gota en 15 min anhídrido trifluoroacético (6,6 mL, 39 mmol) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió con agua (50 mL), la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (2:98) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (2,95 g).

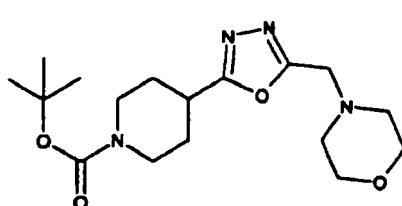
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,45 (s, 9H), 1,74 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,85 (s, 2H).

## 45 Preparación 75

### *Éster de terc-butilo del ácido 4-(5-morfolin-4-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico*

50

55



El compuesto del título se preparó a partir del cloruro de la preparación 74 y morfolina como un aceite naranja, con un rendimiento de 73%, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 40. LCMS:  $m/z$  APCI<sup>+</sup> 253 [MH-BOC]<sup>+</sup>, 353 [MH]<sup>+</sup>

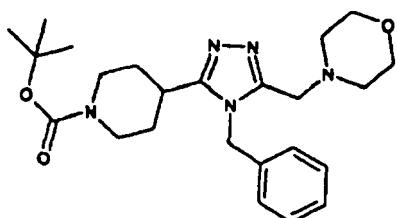
65

## ES 2 287 508 T3

### Preparación 76

*Éster de terc-butilo del ácido 4-(4-bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidina-1-carboxílico*

5



10

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 75 y de bencilamina como un sólido amarillo pálido, con un rendimiento de 73%, usando un procedimiento similar al descrito en la preparación 65.

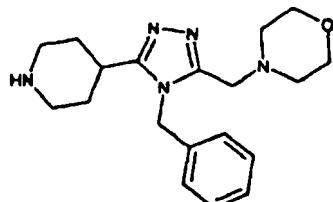
LCMS:  $m/z$  APCI<sup>+</sup> 342[MH-BOC]<sup>+</sup>, 442 [MH]<sup>+</sup>

### Preparación 77

20

*4-(4-Bencil-5-piperidin-4-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-morfolina*

25



30

La piperidina protegida de la preparación 76 (7,8 g, 17,7 mmol) se añadió a una disolución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 25 mL) y la mezcla se agitó a 15°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa de carbonato de sodio. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como una goma amarilla pálida (4,45 g).

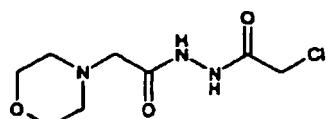
LCMS:  $m/z$  APCI<sup>+</sup> 342 [MH]<sup>+</sup>

### Preparación 78

40

*N'-(2-Morfolin-4-il-acetil)-hidrazida del ácido cloro-acético*

45



El compuesto del título se obtuvo a partir de la hidrazida del ácido morfolin-4-il-acético (véase la referencia Bull. Soc. Chim. Fr. 1962, 250) y cloruro de cloroacetilo con un rendimiento de 87% como un sólido blanco apagado, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 38.

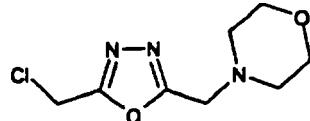
LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 236 [M+H]<sup>+</sup>

55

### Preparación 79

*4-(5-Clorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil)-morfolina*

60



El compuesto del título se obtuvo a partir de la hidrazida de la preparación 78 con un rendimiento de 35% como un sólido de color ante, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 18.

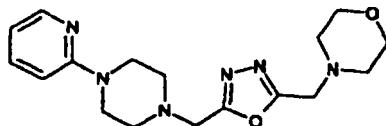
LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 218 [M+H]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

Preparación 80

*4-[5-(4-Piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-morfolina*

5



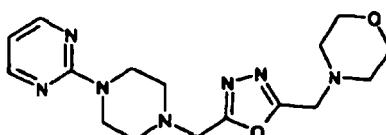
10 El compuesto del título se obtuvo a partir del oxadiazol de la preparación 79 y 1-(2-piridil)-piperidina con un rendimiento de 28% como un aceite amarillo, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40.

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 346 [M+H]<sup>+</sup>

15 Preparación 81

*4-[5-(4-Pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-morfolina*

20



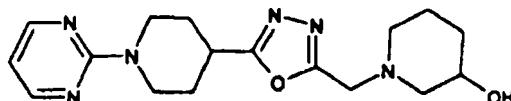
25 El compuesto del título se obtuvo a partir del oxadiazol de la preparación 79 y 1-(2-pirimidil)-piperidina con un rendimiento de 42% como un aceite amarillo, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40.

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 368 [M+Na]<sup>+</sup>

30 Preparación 82

*(R/S)-1-[5-(1-Pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-piperidin-3-ol*

35



40 El compuesto del título se obtuvo a partir del cloruro de la preparación 39a y piperidin-3-ol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40.

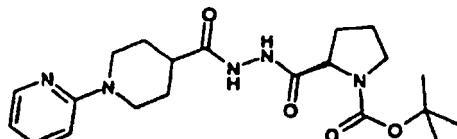
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  0,98 (1H, m), 1,38 (1H, m), 1,52-1,67 (3H, m), 1,74 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,97 (1H, m), 2,03 (2H, m), 2,61 (1H, m), 2,79 (1H, m), 1,16 (2H, t), 3,30 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,72 (2H, ABq), 4,55 (2H, br d), 4,61 (1H, d), 6,60 (1H, t), 8,36 (2H, d).

45 LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 345 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 83

50 *Éster de terc-butilo del ácido (R)-2-[N'-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']Bipiridinil-4-carbonil)-hidrazinocarbonil]-pirrolidina-1-carboxílico*

55



60 Se agitó durante 10 minutos una mezcla de (R)-prolina-1-terc-butil éster (3,08 g, 14,33 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,93 g, 14,33 mmol) e hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil-3-etylcarbodiimida (3,43 g, 17,9 mmol) en diclorometano (100 mL). Se añadieron la hidrazida de la preparación 35 (3,5 g, 11,94 mmol) y trietilamina (5,8 mL, 41,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 mL) y se repartió con una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2M (50 mL). La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó ( $MgSO_4$ ). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido formado se trituró con éter y se aisló por filtración. El material obtenido se secó a vacío a 40°C para dar el compuesto del título (4,45 g) como un sólido blanco.

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 418 [M+H]<sup>+</sup>

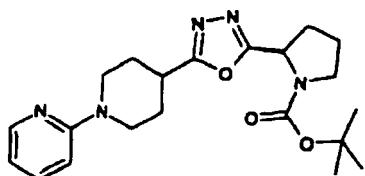
# ES 2 287 508 T3

## Preparación 84

*Éster de terc-butilo del ácido (R)- 2-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-pirrolidina-1-carboxílico*

5

10



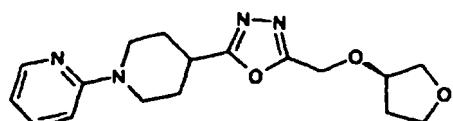
Se añadió gota a gota anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (0,49 mL, 3,0 mmol) a una disolución enfriada en hielo de la hidrazida de la preparación 83 (500 mg, 1,2 mmol), en diclorometano (50 mL) y piridina (0,48 mL, 6,0 mmol), de modo que la temperatura se mantuviera por debajo de 5°C. La reacción se agitó con refrigeración con hielo durante otras 2 horas, y a continuación se diluyó con diclorometano (50 mL), y se lavó con una disolución acuosa de amoníaco al 4%. Este lavado acuoso se extrajo con diclorometano (50 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite. Éste se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de elución de éter dietílico para dar el compuesto del título como una espuma amarilla, 365 mg.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22-1,56 (m, 9H), 1,82-2,20 (m, 7H), 2,35 (m, 1H), 3,02-3,20 (m, 3H), 3,38-3,64 (m, 2H), 4,32 (bd, 2H), 4,96-5,13 (m, 1H), 6,62 (t, 1 H), 6,68 (d, 1H), 7,50 (bt, 1H), 8,18 (d, 1H).

## 25 Preparación 85

*(R)-4-[5-(Tetrahidro-furan-3-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

30



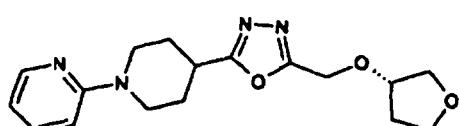
El compuesto del título se obtuvo a partir del cloruro de la preparación 39 y (R)- tetrahidrofuran-3-ol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 43, como un aceite amarillo con un rendimiento de 46%.

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 331 [M+H]<sup>+</sup>

## 40 Preparación 86

*(S)-4-[5-(Tetrahidro-furan-3-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

45



El compuesto del título se obtuvo a partir del cloruro de la preparación 39 y (S)- tetrahidrofuran-3-ol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 43.

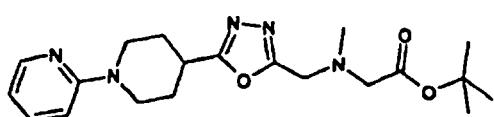
50

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 331 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 87

*55 Éster de terc-butilo del ácido {metil-[5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-amino}-acético*

60



El compuesto del título se obtuvo a partir del cloruro de la preparación 39 y el éster de terc-butilo del ácido metilamino-acético, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40, como un aceite amarillo pálido con un rendimiento de de 86%.

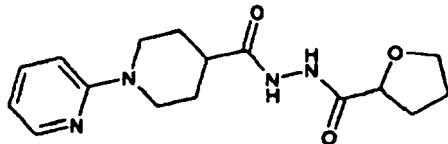
LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 410 [M+Na]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

Preparación 88

*N'-(3,4,5,6-Tetrahidro-2H[1,2']bipiridinil-4-carbonil)-hidrazida del ácido tetrahidro-furan-2-carboxílico*

5



10

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de la hidrazida de la preparación 35 y ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 83.

15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,65-1,99 (6H, m), 2,13 (1H, q), 2,30 (1H, m), 2,52 (1H, m), 2,91 (2H, t), 3,87 (1H, q), 4,00 (1H, q), 4,32 (2H, br d), 4,46 (1H, t), 6,60 (1H, t), 6,66 (1H, d), 7,45 (1H, t), 8,16, (1H, d), 8,72 (1H, d), 9,00 (1H, d).

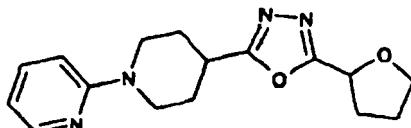
LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 341 [M+Na]<sup>+</sup>

20

Preparación 89

*4-[5-(Tetrahidro-furan-2-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

25



30

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo a partir de la hidrazida de la preparación 88 siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 84.

35

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): δ 1,89 (2H, dq), 2,00-2,10 (4H, m), 2,17 (2H, m), 3,12 (2H, t), 3,27 (1H, m), 3,96 (2H, dq), 4,26 (2H, d), 5,15 (1H, dd), 6,65 (1H, dd), 6,87 (1H, d), 7,55 (1H, t), 8,07 (1H, d).

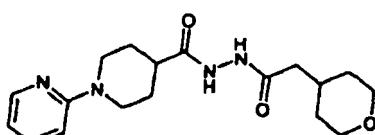
LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 323 [M+Na]<sup>+</sup>

40

Preparación 90

*N'-(2-Tetrahidro-piran-4-il-acetil)-hidrazida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-carboxílico*

45



50

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de la hidrazida de la preparación 35 y del ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico, siguiendo un procedimiento similar al descrito en la preparación 83, con un rendimiento de 59%.

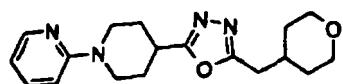
MS: *m/z* ES<sup>+</sup> 347 [M+H]<sup>+</sup>

55

Preparación 91

*4-[5-(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

60



65

El compuesto del título se obtuvo como un aceite naranja a partir de la hidrazida de la preparación 90 siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 84, con un rendimiento de 53%.

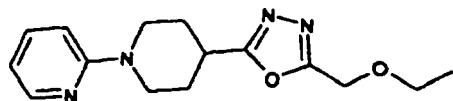
MS: *m/z* ES<sup>+</sup> 329 [M+H]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

## Preparación 92

*4-(5-Etoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

5



10 El compuesto del título se obtuvo como un aceite transparente a partir del cloruro de la preparación 39 y etanol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 43, con un rendimiento de 35%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,25 (3H, t), 1,96 (2H, dq), 2,20 (2H, br d), 3,08 (2H, dt), 3,19 (1H, m), 3,62 (2H, q), 4,32 (2H, d), 4,67 (2H, s), 6,62 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 7,48 (1H, t), 8,20 (1H, d).

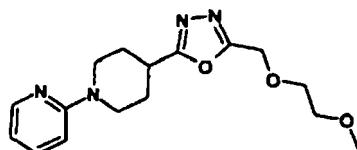
15

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 311 [M+Na]<sup>+</sup>

## Preparación 93

20 *4-[5-(2-Metoxy-etoximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

25



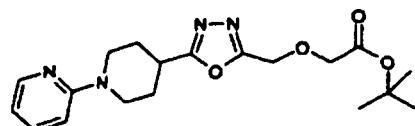
30 El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido a partir del cloruro de la preparación 39 y de 2-metoxietanol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 43, con un rendimiento de 65%.

MS: *m/z* ES<sup>+</sup> 319 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 94

35 *Éster de terc-butilo del ácido [5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetoxi]-acético*

40



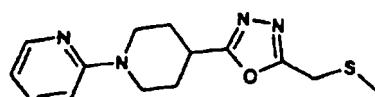
45 El compuesto del título se obtuvo como un aceite rosa pálido a partir del cloruro de la preparación 39 y el éster de terc-butilo del ácido hidroxiacético, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 43, con un rendimiento de 54%.

MS: *m/z* ES<sup>+</sup> 375 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 95

50 *4-(5-Metilsulfanilmethyl-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

55



60 Se añadió metanotiolato de sodio (565 mg, 2,25 mmol) a una suspensión del compuesto clorometilado de la preparación 39 (1,0 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (100 mL) y la disolución se extrajo con agua (100 mL). La disolución acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (1,17 g).

65 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,96 (dq, 2H), 2,16-2,23 (m, 5H), 3,08 (dt, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 4,32 (td, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 8,20 (d, 1 H).

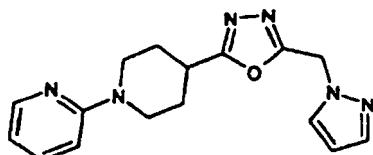
LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 291 [M+H]<sup>+</sup>

# ES 2 287 508 T3

## Preparación 96

*4-(5-Pirazol-1-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

5



10

El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo a partir del cloruro de la preparación 39 y de 1H-pirazol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40, con un rendimiento de 47%.

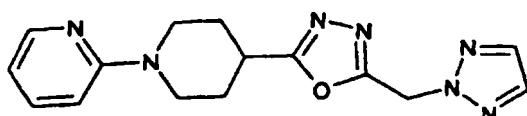
15

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 311 [M+H]<sup>+</sup>

## Preparación 97

20 *4-(5-[1,2,3]Triazol-2-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

25



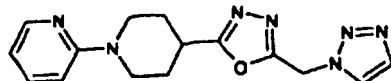
30

El compuesto del título se obtuvo como un aceite transparente a partir del cloruro de la preparación 39 y 2H-[1,2,3]-triazol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40, con un rendimiento de 35%. LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 312[M+H]<sup>+</sup>, 334 [M+Na]<sup>+</sup>

## Preparación 98

35 *4-(5-[1,2,3]Triazol-1-ilmetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

40



El compuesto del título se obtuvo como un aceite transparente a partir del cloruro de la preparación 39 y 2H-[1,2,3]-triazol, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40, con un rendimiento de 25%.

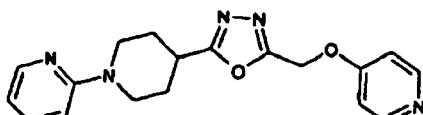
45

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 312[M+H]<sup>+</sup>, 334 [M+Na]<sup>+</sup>

## Preparación 99

50 *4-[5-(Piridin-4-iloximetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

55



El compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo a partir del cloruro de la preparación 39 y de 4-hidroxipiridina, siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 40, con un rendimiento de 50%.

60

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 338 [M+H]<sup>+</sup>

65

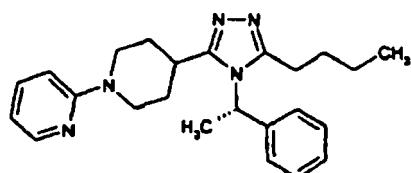
# ES 2 287 508 T3

## Ejemplo 1

*(S)-4-[5-Butil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

5

10



15 Se calentaron a 150°C durante 18 horas el oxadiazol de la preparación 26 (149 mg, 0,52 mmol), cloruro de magnesio anhidro (20 mg, 0,21 mmol) y *S*-(*-*)-1-feniletilamina (120  $\mu$ L, 1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se disolvió en diclorometano. La disolución orgánica se lavó con salmuera (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (4:96). El material obtenido se evaporó junto con éter dietílico y a continuación se evaporó junto con metanol para dar el compuesto del título como un aceite marrón (90 mg).

20  
25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0,90 (t, 3H), 1,37 (m, 4H), 1,68 (m, 3H), 1,98 (m, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 4,19 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 5,82 (q, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 390 [M+H]<sup>+</sup>

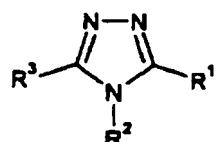
Encontrado; C, 72,54; H, 8,11; N, 17,28; C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub> 0,5 H<sub>2</sub>O requiere; C, 72,33; H, 8,09; N, 17,57%.

30 Ejemplos 2-17

Los compuestos de los siguientes ejemplos tabulados (Tabla 7) de la fórmula general:

35

40



se prepararon por un método similar al del ejemplo 1 usando el oxadiazol y la amina apropiados.

45

TABLA 7

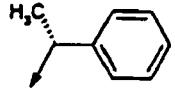
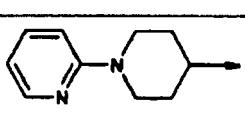
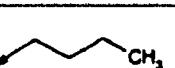
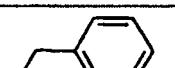
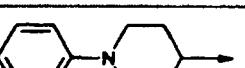
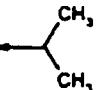
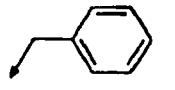
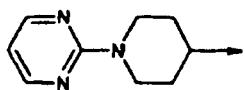
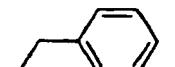
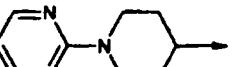
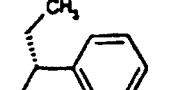
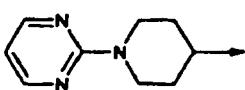
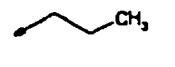
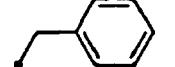
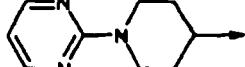
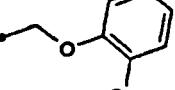
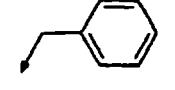
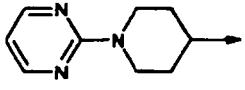
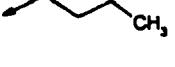
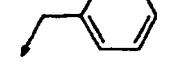
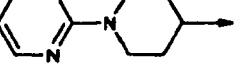
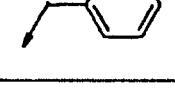
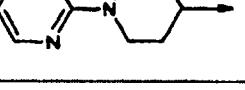
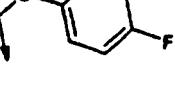
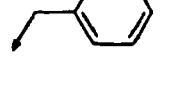
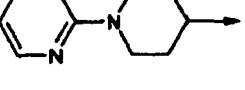
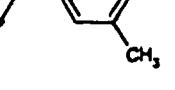
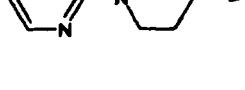
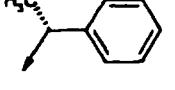
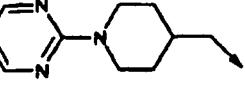
50

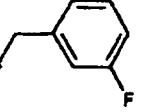
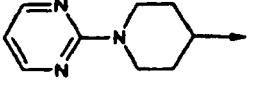
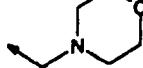
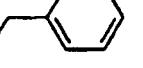
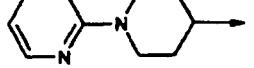
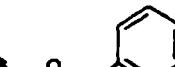
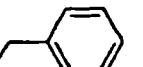
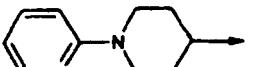
55

Ejemplo número	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
2 <sup>A</sup>			

60

65

Ejemplo número	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
5 3 <sup>B</sup>	CH <sub>3</sub>		
10 4 <sup>C</sup>			
15 5 <sup>D</sup>			
20 6 <sup>E</sup>			
25 7 <sup>F</sup>	CH <sub>3</sub>		
30 8 <sup>G</sup>			
35 9 <sup>H</sup>			
40 10 <sup>I</sup>			
45 11 <sup>F</sup>	CH <sub>3</sub>		
50 12 <sup>J</sup>			
55 13 <sup>F</sup>	CH <sub>3</sub>		
60 14 <sup>K</sup>	CH <sub>3</sub>		

Ejemplo número	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
15 <sup>F</sup>	CH <sub>3</sub>		
16 <sup>L</sup>			
17 <sup>M</sup>			

<sup>A</sup> véase la preparación 18 para el oxadiazol

<sup>B</sup> véase la preparación 27 para el oxadiazol

<sup>C</sup> véase la preparación 26 para el oxadiazol

<sup>D</sup> véase la preparación 23 para el oxadiazol

<sup>E</sup> véase la preparación 22 para el oxadiazol

<sup>F</sup> véase la preparación 30 para el oxadiazol

<sup>G</sup> véase la preparación 20 para el oxadiazol

<sup>H</sup> véase la preparación 21 para el oxadiazol

<sup>I</sup> véase la preparación 19 para el oxadiazol

<sup>J</sup> véase la preparación 25 para el oxadiazol

<sup>K</sup> véase la preparación 34 para el oxadiazol

<sup>L</sup> véase la preparación 29 para el oxadiazol

<sup>M</sup> véase la preparación 37 para el oxadiazol

#### Ejemplo 2

##### 2-[4-(4-Bencil-5-isobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0,86 (d, 6H), 1,68 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 2,43 (d, 2H), 2,98 (m, 3H), 4,61 (d, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 8,33 (d, 2H).

LRMS: m/z APCI 377[M+H]<sup>+</sup>

#### Ejemplo 3

##### (S)-4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,72 (m, 3H), 1,93 (d, 3H), 2,08 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 5,54 (q, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,46 (m, 1H), 8,15 (d, 1H).

LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 348 [M+H]<sup>+</sup>

Encontrado; C, 70,57; H, 7,47; N, 19,49; C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub> 0,5 H<sub>2</sub>O requiere; C, 70,76; H, 7,35; N, 19,65%.

## ES 2 287 508 T3

### Ejemplo 4

*4-[4-Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

5       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,07, (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 4,34 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,36 (m 3H), 7,44 (m, 1H), 8,15 (d, 1H).

10     LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 398 [M+Na]<sup>+</sup>

10     Encontrado; C, 73,40; H, 7,82; N, 18,59;  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5$  requiere; C, 73,57; H, 7,78; N, 18,65%.

### Ejemplo 5

15     *2-[4-(4-Bencil-5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina*

15       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,33 (d, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,90 (m, 4H), 4,75 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,45 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,34 (m 3H), 8,27 (d, 2H).

20     LCMS:  $m/z$  ES<sup>-</sup> 361 [M-H]<sup>-</sup>

### Ejemplo 6

25     *2-[4-(4-Bencil-5-ciclopropil-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina*

25      HPLC Waters Xterra<sup>TM</sup> C18 5  $\mu\text{m}$  19  $\times$  100 mm 50:50 ( $\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$  dietilamina/acetonitrilo), 18 mL/min. 1,04 min

30     LRMS:  $m/z$  APCI 353[M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 7

35     *(S)-2-[4-[5-Metil-4-(1-fenil-propil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il]-pirimidina*

35       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,92 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 4,78 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,46 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 8,27 (d, 2H). APCI MS  $m/z$  361 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 8

40     *2-[4-(4-Bencil-5-propil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina*

45       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,99 (t, 3H), 1,43 (d, 1H), 1,91 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,77 (m 2H), 3,92 (m, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 5,26 (m, 1H), 6,44 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 8,28 (d, 2H).

50     LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 363 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 9

55     *2-[4-[4-Bencil-5-(2-cloro-fenoxy)metil]-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il]-pirimidina*

55       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,95 (t, 3H), 1,78 (m, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 4,78 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,44 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,34 (m, 3H), 8,28 (d, 2H).

60     LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 363 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 10

65     *2-[4-(4-Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina*

65       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,84 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 4,80 (d, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,33 (m, 3H), 8,30 (d, 2H).

LCMS:  $m/z$  ES<sup>+</sup> 461, 463 [M+H]<sup>+</sup>

## ES 2 287 508 T3

### Ejemplo 11

(*S*)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

5  $^1\text{H}$  NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,89 (t, 3H), 1,38 (q, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 4,76 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,46, (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 8,27 (d, 2H).

APCI MS *m/z* 377 [M+H]<sup>+</sup>

10

### Ejemplo 12

2-{4-[4-Bencil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

15

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 4,77 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,31 (m, 3H), 8,26 (d, 2H).

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 467 [M+Na]<sup>+</sup>

20

### Ejemplo 13

2-{4-[5-Metil-4-(3-metil-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

25

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 349 [M+H]<sup>+</sup>

HPLC Phenomenex C<sub>8</sub> 5  $\mu\text{m}$  10 x 150 mm, 50:50 (H<sub>2</sub>O + 0,1% dietilamina/acetonitrilo), 8 mL/min. 214 nM 4,41 min.

30

### Ejemplo 14

(*S*)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperidin-1-il}-pirimidina

35

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,19 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 6,42 (t, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 8,26 (d, 2H).

LCMS: *m/z* ES- 385 [M-H]<sup>-</sup>

40

### Ejemplo 15

2-{4-[4-(3-Fluoro-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina

45

HPLC Phenomenex C<sub>8</sub> 5  $\mu\text{m}$  10 x 150 mm, 50:50 (H<sub>2</sub>O + 0,1% dietilamina/acetonitrilo), 8 mL/min. 214 nM, 1,24 min.

LRMS: *m/z* APCI 353[M+H]<sup>+</sup>

50

### Ejemplo 16

4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

55

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,74 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 8,06 (d, 1 H).

LRMS: *m/z* APCI 419[M+H]<sup>+</sup>

60

Encontrado; C, 68,53; H, 7,25; N, 19,79; C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O requiere C, 68,87; H, 7,22; N, 20,08%.

### Ejemplo 17

65

4-(4-Bencil-5-benciloximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,68 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,31 (m, 8H), 7,54 (m, 1H), 8,03 (d, 1 H).

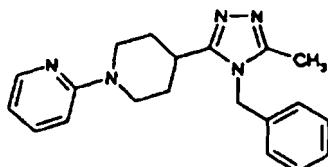
# ES 2 287 508 T3

LRMS: m/z APCI 440[M+H]<sup>+</sup>

Encontrado; C, 72,67; H, 6,67; N, 15,87; C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O 0,3 H<sub>2</sub>O requiere; C, 72,88; H, 6,71; N, 15,74%.

5 Ejemplo 18

*4-(4-Bencil-5-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-[1,2']bipiridinilo*



10

15

La piperidina de la preparación 32 (200 mg, 0,6 mmol) se mezcló con 2-cloropiridina (60  $\mu$ L, 0,6 mmol) y diisopropiletilamina (310  $\mu$ L, 1,8 mmol) en N-metilpirrolidinona (5 mL) y la mezcla se calentó a 140°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió a agua (150 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico 2N. La disolución acuosa se lavó con acetato de etilo (3 x 100 mL), se basificó con carbonato de sodio sólido, se filtró a través de Hyflo Super Cel® y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El aceite naranja residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (6:94) para dar el compuesto del título como un aceite naranja (10 mg).

25

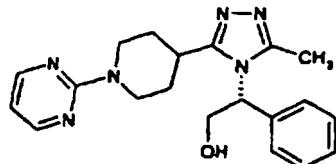
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,83 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,64 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,06 (d, 1H).

LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 356 [M+Na]<sup>+</sup>

30

Ejemplo 19

*(R)-2-[3-Metil-5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-2-fenil-etanol*



35

40

Se calentaron a reflujo durante 48 horas el éster de terc-butilo del ácido 4-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-piperidina-1-carboxílico (1 g, 3,7 mmol) (véase la referencia documento WO 0039125), (R)-(-)-2-amino-2-feniletanol (617 mg, 4,4 mmol) y ácido 4-metilfenilsulfónico (20 mg) en xileno (10 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y una disolución de hidrógeno-carbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano como eluyente (10:1:90). El material obtenido se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a 15°C durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico.

45

50

El material obtenido se mezcló con 2-bromopirimidina (170 mg, 1,1 mmol) y carbonato de potasio (308 mg, 2,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) y se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se preadsorbió sobre una pequeña cantidad de gel de sílice y a continuación se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en acetato de etilo como eluyente (9:0,1:91) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (46 mg).

60

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,75 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,70 (t, 1H), 2,84 (m, 2H), 4,01 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,29 (m, 3H), 8,20 (d, 2H).

LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 365 [M+Na]<sup>+</sup>

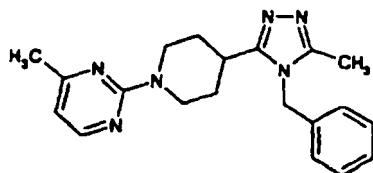
65

# ES 2 287 508 T3

## Ejemplo 20

### *2-[4-(4-Bencil-5-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-4-metilpirimidina*

5



10

La piperidina de la preparación 32 (100 mg, 0,39 mmol) se mezcló con 2-bromo-4-metilpirimidina (88 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (80 mg, 0,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) y se calentó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y el material obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (10:90). El sólido aislado se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (30 mg).

15

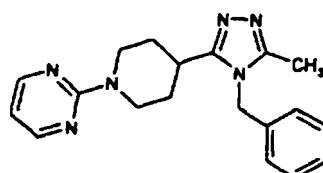
20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,76 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,30 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 8,10 (d, 1H). Encontrado; C, 68,76; H, 7,04; N, 24,03;  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_6$  requiere; C, 68,94; H, 6,94; N, 24,12%.

25

## Ejemplo 21

### *2-[4-(4-Bencil-5-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina*

30



35

El compuesto del título se obtuvo a partir de la piperidina de la preparación 32 (100 mg, 0,39 mmol) y 2-bromopirimidina con un rendimiento de 39% siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 20.

40

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,78 (d, 2H), 1,98 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 4,75 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,42 (t, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,32 (m, 3H), 8,24 (d, 2H). LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 357 [M+Na]<sup>+</sup>

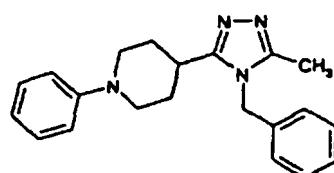
Encontrado; C, 67,61; H, 6,69; N, 24,64;  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6$  0,2  $\text{H}_2\text{O}$  requiere; C, 67,57; H, 6,68; N, 24,86%.

45

## Ejemplo 22

### *4-(4-Bencil-5-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-piperidina*

50



55

Se añadió 3-bromobenceno (80  $\mu\text{L}$ , 0,75 mmol) a una mezcla de la piperidina de la preparación 32 (250 mg, 0,75 mmol), terc-butóxido de sodio (250 mg, 2,6 mmol), (+/-) 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (19 mg, 0,03 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (14 mg, 0,15 mmol) en tolueno (20 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 horas. Se añadieron diisopropilamina (260  $\mu\text{L}$ , 2,6 mmol) y más cantidades de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (19 mg, 0,03 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (14 mg, 0,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre una disolución de carbonato de sodio (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La disolución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL) y las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a presión reducida. El aceite naranja residual se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (gradiente de 0:100 a 4:96) para dar el compuesto del título (16 mg).

## ES 2 287 508 T3

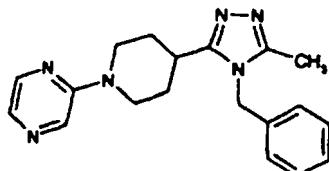
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,88 (d, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 3,76 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,84 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,38 (m, 3H). LCMS: m/z ES<sup>+</sup> 333 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 23

5

2-[4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirazina

10



15

La piperidina de la preparación 32 (164 mg, 0,5 mmol) se mezcló con 2-cloropirazina (143 mg, 1,25 mmol) y diisopropiletilamina (129 μL, 1 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y se calentó a refluo durante 3 horas. Se añadió N,N-dimetilformamida (4 mL) y la mezcla se calentó a 100°C durante 48 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (20 mL). La disolución orgánica se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano como eluyente (0.7:99,3) para dar el compuesto del título como un sólido blanco apagado (45 mg).

20

P.f. 191,1°C

25

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,83 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 4,82 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,94 (m, 2H), 7,84 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,11 (d, 1H).

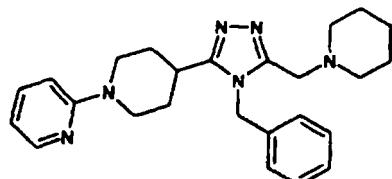
30

LCMS: ES<sup>+</sup> m/z 357 [M+Na]<sup>+</sup>

### Ejemplo 24

4-(4-Bencil-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

35



40

El oxadiazol de la preparación 40 (100 mg, 0,31 mmol), cloruro de magnesio anhidro (10 mg, 0,11 mmol) y bencilamina (120 μL, 1,24 mmol) se calentaron a 150°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico 2 N. La disolución ácida se lavó con diclorometano (x 2) y se basificó por adición de carbonato de sodio sólido. El sólido formado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg).

45

50

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,48 (m, 6H), 1,73 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,82 (t, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 4,29 (d, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 8,03 (d, 1H).

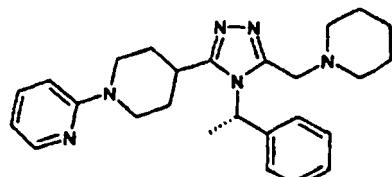
LRMS: m/z APCI 377[M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 25

55

(S)-4-[4-(1-Fenil-etil)-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

60



65

## ES 2 287 508 T3

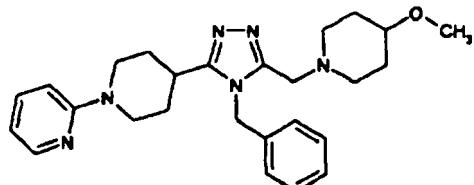
El compuesto del título se obtuvo a partir del oxadiazol de la preparación 40 (115 mg, 0,35 mmol) y *S*(-)-1-feniletilamina con un rendimiento de 33% siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24.

5       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): (rotámeros)  $\delta$  1,54 (m, 7H), 1,92 (m, 2H), 1,99 (d, 3H), 2,41 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 3,64 (dd, 2H), 4,05 (d, 2H), 4,33 (d, 2H), 6,08 (q, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,51 (m, 1H), 8,01 (d, 1H).

LRMS: m/z APCI 377[M+H]<sup>+</sup>

10     Ejemplo 26

*4-[4-Bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



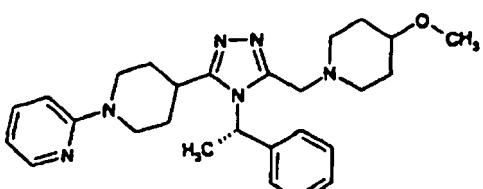
El compuesto del título se obtuvo a partir del oxadiazol de la preparación 41 y bencilamina con un rendimiento de 39% siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24.

25       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,41 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,85 (m, 4H), 2,21 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 8,04 (m, 1H).

30      LRMS: m/z APCI 447[M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 27

*(S)-4-[5-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



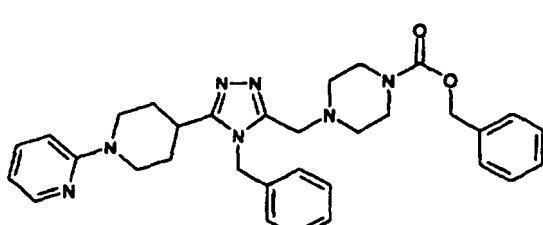
45      El compuesto del título se obtuvo a partir del oxadiazol de la preparación 41 y *S*(-)-1-feniletilamina con un rendimiento de 37% siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 24.

50       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  0,90 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,99 (d, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,79 (m, 4H), 3,33 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,43 (m, 6H), 8,02 (m, 1H).

LRMS: m/z APCI 461 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 28

55      Éster de bencilo del ácido 4-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico



# ES 2 287 508 T3

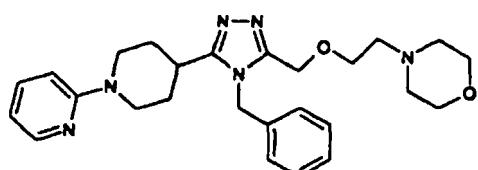
El oxadiazol de la preparación 42 (250 mg, 1,1 mmol), ácido p-toluenosulfónico (20 mg) y bencilamina (176  $\mu$ L, 3,3 mmol) se mezclaron en xileno (8 mL) y se calentaron a 150°C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (155 mg).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,77 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,18 (s, 4 H), 2,82 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,62 (m, 1 H), 6,81 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,30 (m, 8H), 7,52 (m, 1 H), 8,02 (m, 1 H).

10 LRMS: m/z APCI 461 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 29

15 4-[4-Bencil-5-(2-morfolin-4-il-etoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



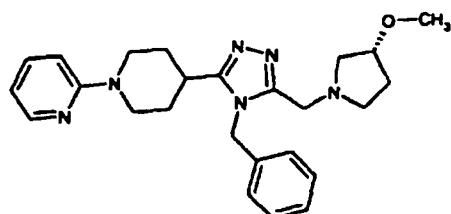
25 El compuesto del título se obtuvo a partir del oxadiazol de la preparación 43 y bencilamina con un rendimiento de 37% siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 28.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  1,70 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,47 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,81 (m, d, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).

35 LRMS: m/z APCI 463 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 30

35 4-[4-Bencil-5-((3*R*)-3-metoxy-pirrolidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

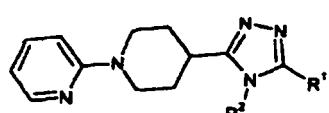


45 Se calentó a 150°C durante 24 horas una mezcla del oxadiazol de la preparación 55 (250 mg, 0,73 mmol), bencilamina (0,24 mL, 2,19 mmol), y ácido para-toluenosulfónico (20 mg) en xileno (2 mL). La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un cartucho Isolute® y un gradiente de elución de acetato de etilo:metanol (100:0 a 98:2) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 75 mg.

50 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)  $\delta$ : 1,68-1,93 (m, 6H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,45 (q, 1H), 2,58-2,74 (m, 3H), 2,78-2,89 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H). LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 433 [MH<sup>+</sup>]

## Ejemplos: 31-39

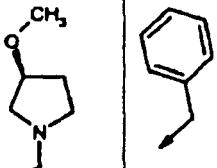
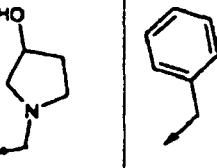
60 Los siguientes ejemplos de la estructura general:



se prepararon a partir de los correspondientes oxadiazoles y bencilamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 30.

## ES 2 287 508 T3

TABLA 8

Ej. No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos
31 <sup>a</sup>			<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,68-1,93 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,46 (q, 1H), 2,58-2,73 (m, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).</p> <p>LRMS: m/z (APCl<sup>+</sup>) 433 [MH<sup>+</sup>]</p>
32 <sup>b</sup>			<p><sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,64-1,93 (m, 5H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 2H), 2,69-2,89 (m, 4H), 2,96-3,05 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,28 (m, 3H), 6,63 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).</p>

40

45

50

55

60

65

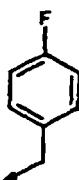
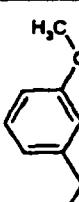
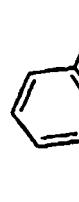
## ES 2 287 508 T3

Ej. No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos
			LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 419 [MH <sup>+</sup> ]
33 <sup>c</sup>			<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,70-1,92 (m, 9H), 2,49-2,55 (m, 4H), 2,83 (t, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,27 (d, 2H), 4,53 (br s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,30-7,41 (m, 3H), 7,49-7,54 (m, 1H), 8,04 (m, 1 H).
			LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 403 [MH <sup>+</sup> ]
34 <sup>d</sup>			<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,68-1,92 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,81 (m, 3H), 2,98 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,84 (q, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,02 (m, 1H).
			LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 431 [MH <sup>+</sup> ]
35 <sup>e</sup>			<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,61 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,49 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 8,02 (m, 1H).
			LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 447 [MH <sup>+</sup> ]

60

65

ES 2 287 508 T3

Ej. No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Datos
5 10 15	36 <sup>f</sup> CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,77-1,92 (m, 4H); 2,35 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).  LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 352 [MH <sup>+</sup> ]
20 25 30	37 <sup>f</sup> CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,78-1,91 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,87 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,28 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).  LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 364 [MH <sup>+</sup> ]
35 40 45	38 <sup>f</sup> CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,73-1,92 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 3,00 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,81 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 8,04 (d, 1H).  LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 348 [MH <sup>+</sup> ]
50 55 60	39 <sup>f</sup> CH <sub>3</sub>		<sup>1</sup> H NMR (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz) δ: 1,76-1,94 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,85-3,07 (m, 3H), 4,31 (br d, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 8,04 (m, 1H).  LRMS: m/z (APCI <sup>+</sup> ) 368 [MH <sup>+</sup> ]

a - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 54.

65

b - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 53. Como disolvente de cromatografía se usó un gradiente de elución de diclorometano:metanol (100:0 a 95:5).

# ES 2 287 508 T3

c - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 52. El compuesto del título se aisló por trituración en acetato de etilo y a continuación amoníaco 0,88

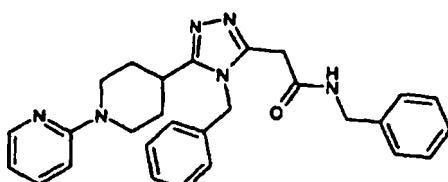
5 d - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 57.

e - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 41.

10 f - Como material de partida se usó el oxadiazol de la preparación 27.

## Ejemplo 40

*N-Bencil-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acetamida*



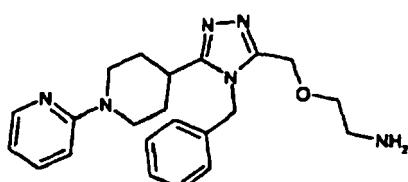
25 Se calentó a reflujo durante 24 horas una mezcla del oxadiazol de la preparación 45 (630 mg, 1,83 mmol), bencilamina (0,6 mL, 5,49 mmol) y ácido para-toluenosulfónico (50 mg) en xileno (5 mL). La mezcla enfriada se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1). El producto se trituró con éter, y el sólido resultante se separó por filtración y se secó para dar el compuesto del título como un sólido rosa, 470 mg.

30  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,75 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,30 (m, 8H), 7,50 (m, 1H), 8,02 (d, 1H).

LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 467 [MH $^+$ ]

## Ejemplo 41

*2-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-etilamina*



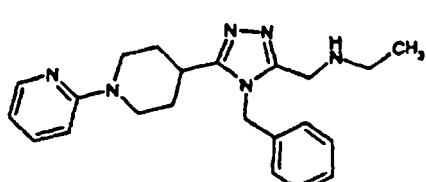
50 Se añadió ácido trifluoroacético (2 mL) a una disolución de la amina protegida de la preparación 69 (100 mg, 0,02 mmol) en diclorometano (2 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución acuosa de carbonato de sodio. Las capas se separaron, la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se evaporó a presión reducida y el producto se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido, 39 mg.

55  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,72 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,52 (t, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,03 (m, 1 H).

LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 393 [MH $^+$ ]

## Ejemplo 42

*[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-etilamina*



# ES 2 287 508 T3

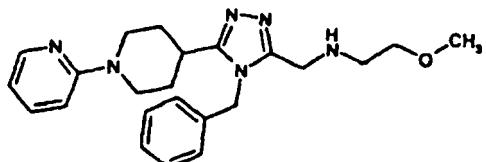
El compuesto del título se obtuvo, después de triturar en etilo acetato, como un sólido blanco, a partir de la amina protegida de la preparación 66, según el método descrito en el ejemplo 41.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,08 (t, 3H), 1,71-1,89 (m, 4H), 2,64 (br s, 2H), 2,85 (q, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,44 (d, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,02 (m, 1 H).

LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 377 [MH<sup>+</sup>]

10 Ejemplo 43

[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina



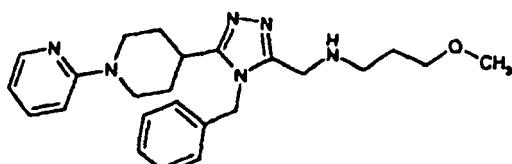
Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una disolución de la amina protegida de la preparación 67 (170 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). La reacción se concentró a presión reducida y el aceite residual se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa de carbonato de sodio. Las capas se separaron, y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5), y el producto se trituró en éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 70 mg.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,73 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,83 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 8,03 (d, 1H).

LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 407 [MH<sup>+</sup>]

35 Ejemplo 44

[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(3-metoxi-propil)-amina



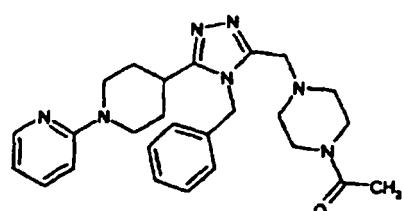
El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco a partir de la amina protegida de la preparación 68, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 43.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ: 1,65-1,76 (m, 4H), 1,81-1,92 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,84 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,86 (s, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).

LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 421 [MH<sup>+</sup>]

55 Ejemplo 45

1-{4-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-pi perazin-1-il}-etanona



## ES 2 287 508 T3

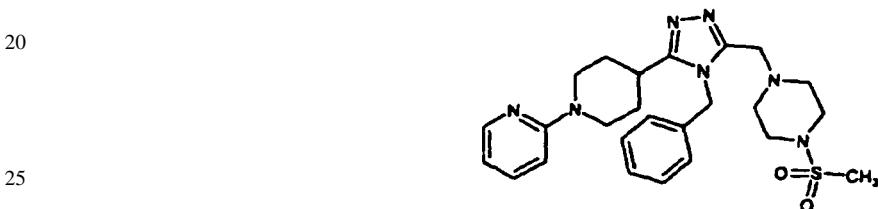
Se añadió cloruro de acetilo (12  $\mu$ L, 1,58 mmol) a una disolución de la piperazina de la preparación 72 (55 mg, 1,32 mmol) y trietilamina (23  $\mu$ L, 1,58 mmol) en diclorometano (1 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, la fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se evaporó a presión reducida. El producto se trituró con éter, y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 46 mg.

<sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,75-1,95 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,39 (t, 2H), 2,44 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,36 (t, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,29 (br d, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,53 (t, 1H), 8,04 (d, 1H).

LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 460 [MH<sup>+</sup>]

### Ejemplo 46

<sup>15</sup> *4-[4-Bencil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinilo*



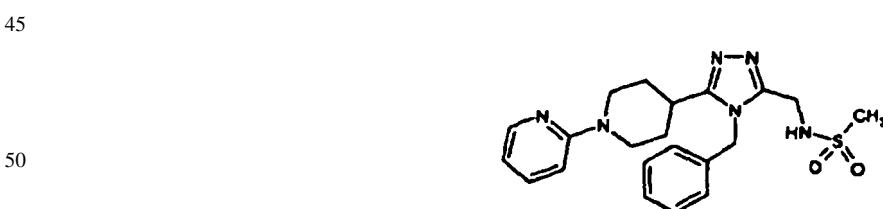
30 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (13  $\mu$ L, 0,17 mmol) a una disolución de la piperazina de la preparación 72 (59 mg, 0,14 mmol), y trietilamina (24  $\mu$ L, 0,17 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron, y la fase orgánica se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 68 mg.

35 <sup>1</sup>H NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,78-1,97 (m, 4H), 2,51 (t, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,99 (m, 5H), 3,69 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,53 (m, 1H), 8,04 (d, 1H).

40 LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 496 [MH<sup>+</sup>]

### Ejemplo 47

<sup>45</sup> *N-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-metanosulfonamida*



55 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (61  $\mu$ L, 0,35 mmol), seguida por cloruro de metanosulfonilo (28  $\mu$ L, 0,35 mmol) a una disolución de la amina de la preparación 71 (100 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (1,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el sólido recogido se lavó con agua y diclorometano, y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco, 59 mg.

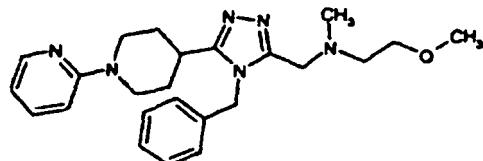
60 <sup>1</sup>H NMR ( $DMSO_d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,57-1,69 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,96 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,29-7,39 (m, 3H), 7,47 (m, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H).

LRMS: m/z (APCI<sup>+</sup>) 427 [MH<sup>+</sup>]

## Ejemplo 48

[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metilamina

5



10

Se agitaron vigorosamente a temperatura ambiente durante 21 horas la amina del ejemplo 43 (50 mg, 0,12 mmol), formaldehído (en disolución acuosa al 37%, 40  $\mu$ L, 0,49 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (1 mL). La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y una disolución acuosa de carbonato de sodio, y las capas se separaron. La fase orgánica se secó ( $MgSO_4$ ), se evaporó a presión reducida, y el producto se trituró en éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

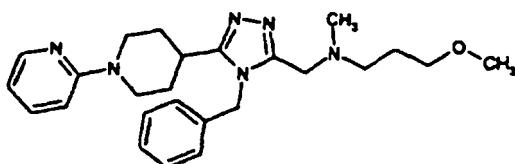
15  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,76-1,90 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,43 (t, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,31-7,41 (m, 3H),  
20 7,52 (m, 1H), 8,04 (d, 1 H).

LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 421 [MH $^+$ ]

## 25 Ejemplo 49

[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(3-metoxi-propil)-metil-amina

30



35

El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento de 60%, a partir de la amina del ejemplo 44 y formaldehído, siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 48.

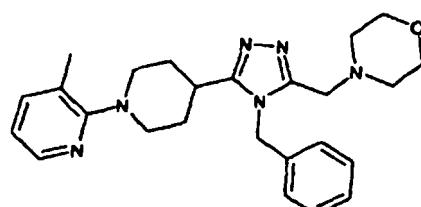
40  $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ , 400 MHz)  $\delta$ : 1,68 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,47 (t, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,96 (m, 1H),  
3,15 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,36 (m, 3H),  
7,54 (m, 1H), 8,03 (d, 1 H).

LRMS: m/z (APCI $^+$ ) 435 [MH $^+$ ]

## 45 Ejemplo 50

4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

50



55

60 Se añadió 2-bromo-3-metilpiridina (66  $\mu$ L, 0,6 mmol) a una mezcla de la piperidina de la preparación 77 (200 mg, 0,6 mmol), terc-butóxido de sodio (70 mg, 0,72 mmol), (+/-) 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (15 mg, 0,024 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (11 mg, 0,012 mmol) en tolueno (8 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre una disolución de carbonato de sodio (20 mL) y diclorometano (20 mL). La disolución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL) y las disoluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente metanol:diclorometano:amoníaco 0,88 (5:95:0,5) para dar el compuesto del título (80 mg).

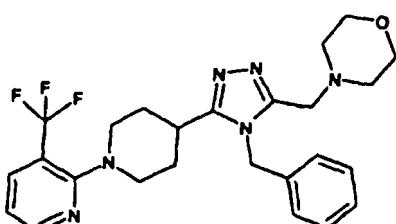
## ES 2 287 508 T3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,78 (d, 2H), 2,05 (q, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,40-3,60 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,35-7,60 (m, 4H), 8,05 (m, 1H).

5 LCMS: *m/z* APCI<sup>+</sup> 433 [MH]<sup>+</sup>, 455 [MNa]<sup>+</sup>

### Ejemplo 51

10 *4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



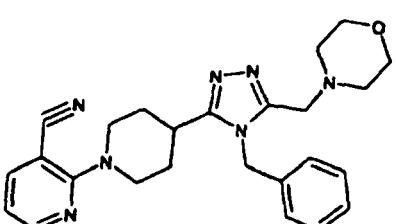
20 El compuesto del título se preparó, como una espuma blanca, a partir de la piperidina de la preparación 77 y 2-cloro-3-trifluorometilpiridina con un rendimiento de 21% usando un método similar al descrito en la preparación 50.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,75 (d, 2H), 2,05 (q, 2H), 2,42 (m, 4H), 2,95 (m, 3H), 3,15-3,60 (m, 6H), 3,64 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,15-7,25 (m, 3H), 8,05 (m, 1H), 8,42 (s, 1 H).

LCMS: *m/z* APCI<sup>+</sup> 487 [MH]<sup>+</sup>

### Ejemplo 52

30 *4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carbonitrilo*



35 La piperidina de la preparación 77 (400 mg, 1,17 mmol) se mezcló con 2-cloro-3-cianopirimidina (325 mg, 2,43 mmol) y carbonato de potasio (323 mg, 2,43 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (3 mL) y se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano como eluyente (5:0.5:95) para dar el compuesto del título como una espuma amarilla pálida (395 mg).

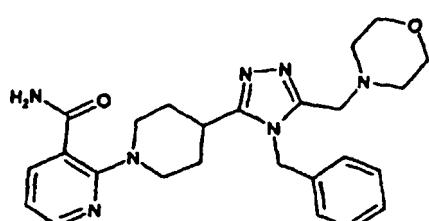
40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,78 (d, 2H), 1,95 (q, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,95 (m, 3H), 3,50 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,35 (d, 2H), 5,50 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 8,30 (d, 1H).

LCMS: *m/z* APCI<sup>+</sup> 444 [MH]<sup>+</sup>

### Ejemplo 53

45 *Amida del ácido 4-(4-bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carboxílico*

50



## ES 2 287 508 T3

Se añadió hidróxido de potasio en polvo (95 mg, 1,68 mmol) a una disolución del carbonitrilo del ejemplo 52 (250 mg, 0,56 mmol) en 2-metil-propan-2-ol (10 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 18 h antes de evaporar a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente metanol e hidróxido de amonio en diclorometano (5:0.5:95) para dar el compuesto del título (220 mg), como un sólido blanco.

5

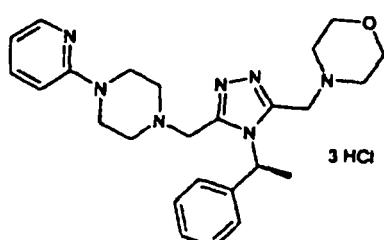
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,75 (d, 2H), 2,05 (q, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,92 (m, 3H), 3,50 (s, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,70 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,20-7,40 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

10 LCMS: *m/z* APCI<sup>+</sup>, 462 [MH]<sup>+</sup>

Ejemplo 54

*Trihidrocloruro de (S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-morfolina*

15



20

25

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 80 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente. El residuo se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 2 mL) y los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma marrón (67%).

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,00 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,45 (m, 5H), 3,50 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 6,10 (q, 1H), 6,60 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 8,20 (m, 1H).

35

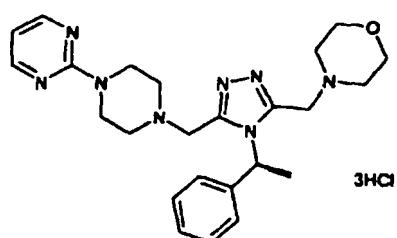
LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 470 [M+Na]<sup>+</sup>

Ejemplo 55

40

*Trihidrocloruro de (S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-(4-pirimidin-2-yl-piperazin-1-ylmethyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylmethyl]-morfolina*

45



50

55

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 81 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente. El residuo se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió ácido clorhídrico (1 M en éter dietílico, 2 mL) y los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma marrón (77%).

60

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,00 (d, 3H), 3,40 (m, 6H), 3,95 (m, 4H), 4,10 (m, 3H), 4,25 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,80 (s, 4H), 6,00 (q, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 8,50 (d, 2H).

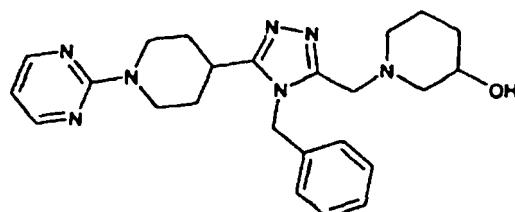
65

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 449 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 56

*1-[4-Bencil-5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperidin-3-ol*

5



10

15 El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 82 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol en diclorometano (5:95) como eluyente.

20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  1,00 (1H, m), 1,97 (1H, m), 1,24-1,78 (7H, m), 1,83 (1H, br t), 2,51 (1H, br d), 2,70 (1H, br d), 2,81-3,02 (3H, m), 3,22 (1H, m), 3,43 (2H, ABq), 4,51 (1H, d), 4,60 (2H, br d), 5,31 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,11 (2H, d), 7,29 (1H, m), 7,36 (2H, m), 8,36 (2H, d).

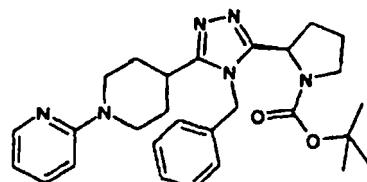
LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 434 [M+H]<sup>+</sup>

25 Encontrado; C, 65,32; H, 7,36; N, 22,06%; C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O. ½ H<sub>2</sub>O requiere; C, 65,14; H, 7,29; N, 22,15%.

## Ejemplo 57

30 *Éster de terc-butilo del ácido (R)- 2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico*

35



40

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 84 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente. El material obtenido se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco apagado (60%).

45

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,12-1,46 (m, 9H), 1,72-2,20 (m, 7H), 2,55 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 4,34 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 5,18-5,32 (m, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,48 (bt, 1H), 8,16 (d, 1H).

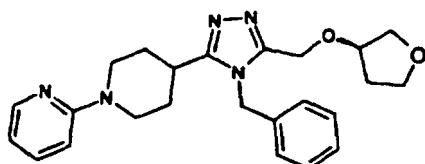
50

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 489 [M+H]<sup>+</sup>, 512 [M+Na]<sup>+</sup>

## Ejemplo 58

55 (*R*)-4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-3-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il] 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

60



65

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 85 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente.

## ES 2 287 508 T3

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,60 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,65 (d, 1 H), 7,01 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 8,13 (m, 1H).

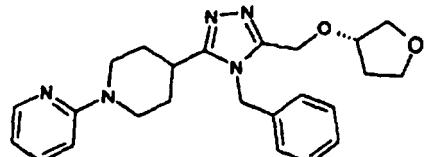
5 LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 420 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 59

(S)-4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-3-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il] 3,4, 5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

10

15



El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 86 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por trituración con éter dietílico en acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título como un sólido de color ante (56%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 4,60 (q, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 8,15 (m, 1H).

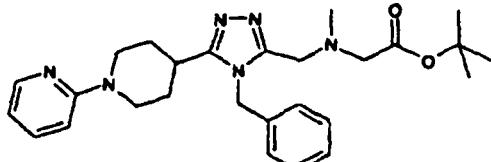
25

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 420 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 60

30 Éster de terc-butilo del ácido {[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-metil-amino}-acético

35



40 El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 87 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente. El material obtenido se trituró con éter dietílico en acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (35%).

45 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,42 (s, 9H), 1,82 (bd, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,76-3,94 (m, 3H), 3,16 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 4,37 (d, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,50 (bt, 1H), 8,18 (d, 1H).

50

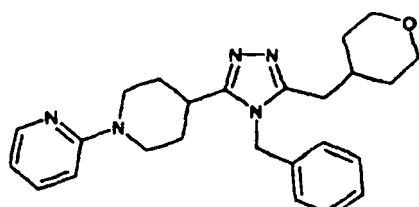
LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 478 [M+H]<sup>+</sup>

### Ejemplo 61

4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

55

60



65 El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 91 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando metanol e hidróxido de amonio en diclorometano (5:0,5:95) como eluyente. El material obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido de color ante (27%).

# ES 2 287 508 T3

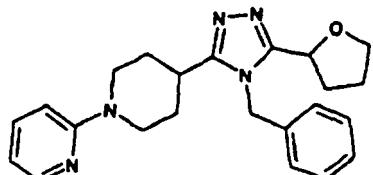
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,29 (d, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,82 (s, 2H) 2,02 (m, 3H), 2,52 (d, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,87 (t, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,88 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,83 (s, 2H), 7,12-7,58 (m, 4H), 8,16 (s, 1H).

5 Todos los picos anchos.

MS: *m/z* ES<sup>+</sup> 418 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 62

10 *4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



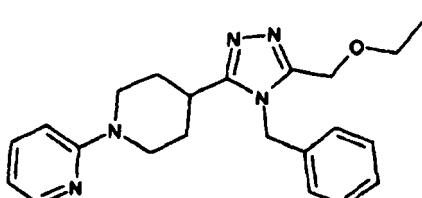
15 El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 89 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por trituración con éter dietílico en pentano (1:1) para dar el compuesto del título como un sólido de color ante (73%).

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>4</sub>-MeOH): δ 1,68 (2H, dd), 1,84 (2H, m), 2,06 (2H, m), 2,23 (1H, q), 2,57 (1H, m), 2,81 (2H, q), 2,96 (1H, m), 3,87 (2H, m), 4,26 (2H, m), 5,00 (1 H, t), 5,46 (2H, d), 6,62 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 7,18 (2H, d), 7,37 (3H, m), 7,52 (1H, t), 8,03 (1H, d).

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 390 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 63

30 *4-(4-Bencil-5-etoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



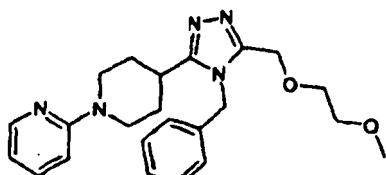
35 El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 92 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por un gradiente de metanol en diclorometano (metanol de 2 a 5%) para dar el compuesto del título como un sólido de color ante (36%).

40 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,13 (3H, t), 1,84 (2H, br d), 2,05 (2H, dq), 2,82 (1H, t), 1,97 (2H, bt), 3,51 (2H, q), 4,34 (2H, d), 4,58 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,63 (1H, t), 6,71 (1H, d), 7,02 (2H, d), 7,25 (3H, m), 7,52 (1H, t), 8,16 (2H, d).

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 378 [M+H]<sup>+</sup>

## Ejemplo 64

45 *4-[4-Bencil-5-(2-metoxi-etoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



50 El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 93 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de

# ES 2 287 508 T3

etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95). A continuación, el material obtenido se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60%).

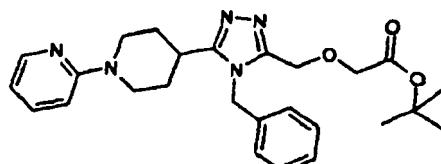
5       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,80 (bd, 2H), 2,06 (dq, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,87 (dt, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,46 (t, 2H),  
 4,34 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 8,15 (d, 1H).

MS:  $m/z$  ES $^+$  408 [M+H] $^+$

10     Ejemplo 65

*Éster de terc-butilo del ácido [4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-acético*

15



20

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 94 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95). El material obtenido se trituró a continuación con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido de color ante (25%).

25

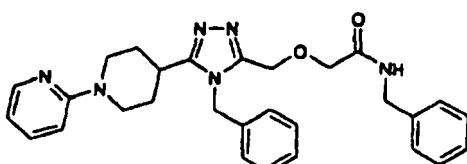
30       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,43 (s, 9H), 1,82 (bd, 2H), 2,04 (dq, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,96 (bt, 2H), 3,98 (s, 2H),  
 4,34 (bd, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,61 (t, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,27-7,40 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 8,17  
 (d, 1H). MS:  $m/z$  ES $^+$  464 [M+H] $^+$

35

Ejemplo 66

*N-Bencil-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-acetamida*

35



40

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 94 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95). El material obtenido se trituró a continuación con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (27%).

45

50       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,81 (bd, 2H), 2,04 (dq, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,86 (dt, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,00 (s, 2H),  
 4,35 (bd, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,48 (bt, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,19-7,38 (m, 8H),  
 7,45 (t, 1H), 8,16 (d, 1H).

55

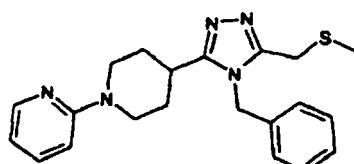
MS:  $m/z$  ES $^+$  497 [M+H] $^+$

Ejemplo 67

55

*4-(4-Bencil-5-metilsulfanilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*

60



65

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 95 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95). El material obtenido se trituró a continuación con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido blanco (74%).

## ES 2 287 508 T3

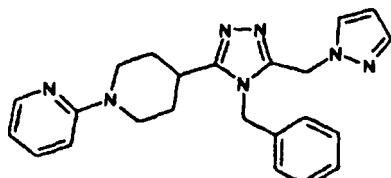
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,88 (bd, 2H), 2,00-2,14 (m, 5H), 2,82 (m, 1H), 2,97 (bt, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,25 (bd, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,50 (bt, 1H), 8,17 (d, 1 H).

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 380 [M+H]<sup>+</sup>

Encontrado; C, 66,09; H, 6,59; N, 18,35; C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>S requiere; C, 66,46; H, 6,64; N, 18,45%.

### Ejemplo 68

*4-(4-Bencil-5-pirazol-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 96 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95). El material obtenido se trituró a continuación con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido de color ante (4%).

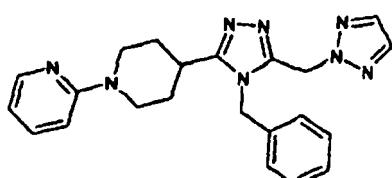
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 8,15 (m, 1H).

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 400 [M+H]<sup>+</sup>, 423 [M+Na]<sup>+</sup>

Encontrado; C, 68,66; H, 6,34; N, 23,53; C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub> 0,15 EtOAc requiere; C, 68,68; H, 6,40; N, 23,76%.

### Ejemplo 69

*4-(4-Bencil-5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



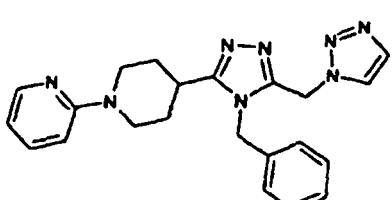
El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 97 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95), como un sólido de color ante con un rendimiento de 39%.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 4,30 (d, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,70 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,55 (m, 2H), 8,15 (m, 1H).

LCMS: *m/z* ES<sup>+</sup> 401 [M+H]<sup>+</sup>, 423 [M+Na]<sup>+</sup>

### Ejemplo 70

*4-(4-Bencil-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo*



## ES 2 287 508 T3

El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 98 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95), como un sólido de color ante con un rendimiento de 34%.

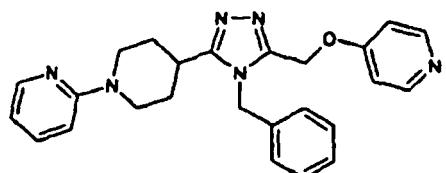
5       $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,80 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 5,30 (s, 2H),  
5,60 (s, 2H), 6,60 (q, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,15 (d,  
1H).

10     LCMS:  $m/z$  ES $^+$  401 [M+H] $^+$

10     Encontrado; C, 64,17; H, 5,90; N, 26,63;  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6$  0,18  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  requiere; C, 64,07; H, 5,91; N, 26,95%.

Ejemplo 71

15     4-[4-Bencil-5-(piridin-4-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



25     El compuesto del título se preparó a partir del oxadiazol de la preparación 99 por un método similar al descrito para el ejemplo 28 excepto que el compuesto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo seguido por metanol en diclorometano (5:95), como un sólido de color ante con un rendimiento de 5%.

30      $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,80 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 4,35 (d, 2H), 5,15 (s, 2H),  
5,30 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,20  
(m, 1H).

LCMS:  $m/z$  ES $^+$  320 [M- $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ] $^+$

35     Todos los compuestos ejemplificados anteriormente mostraron un valor de Ki de menos que 500 nM cuando se ensayaron en el ensayo exploratorio 1.0 (ensayo de enlace a filtros con  $\text{V}_{1A}$ ) que se describió anteriormente. Más adelante, en la tabla 9, se ilustran ejemplos de compuestos específicos.

TABLA 9

40

45

Ejemplo no.	Ki (nM)
4	8,6
16	13,19
17	4,67
24	12,08
25	16,12
26	4,5

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),

5

10

15

20

25

30

35

40

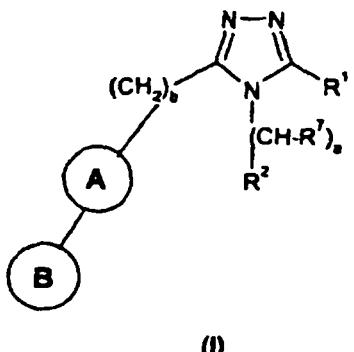
45

50

55

60

65



o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que

$R^1$  representa un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , un grupo  $-(CH_2)_c$ -[cicloalquilo de  $C_3-C_8$ ]-, un grupo  $-(CH_2)_c-W$  o un grupo  $-(CH_2)_c-Z-(CH_2)_d-W$ ;

$W$  representa un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , un grupo alquiloxy de  $C_1-C_6$ , un grupo  $-CO_2$ [alquilo de  $C_1-C_6$ ], un grupo  $-CONR^4R^5$ , un grupo fenilo, un grupo  $NR^4R^5$ , un grupo het<sup>2</sup> o un grupo het<sup>3</sup>, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo  $CF_3$ , un grupo  $OCF_3$ , un grupo  $R^3$ , un grupo  $OR^3$ , un grupo  $CO_2R^3$ , un grupo  $CONR^4R^5$ , un grupo  $CN$ , un grupo  $SO_2NR^4R^5$  y un grupo  $NR^3SO_2Me$ ;

$Z$  representa un átomo de O ó un grupo  $S(O)_g$ ;

$g$  representa 0, 1 ó 2;

$R^2$  representa un grupo fenilo, opcionalmente fundido en un grupo heterocíclico o arilo de 5 ó 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de N, O ó S; estando el grupo fenilo y el grupo opcionalmente fundido opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

El anillo A representa un grupo heterocíclico saturado de 4, 5 ó 6 miembros que al menos contiene un átomo de N;

El anillo B representa un grupo fenilo o het<sup>1</sup>, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

$R^7$  representa independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ , un grupo  $OR^3$ , un grupo  $-(CH_2)_e-R^3$  o un grupo  $-(CH_2)_f-O-(CH_2)_e-R^3$ ;

en cada aparición el grupo  $R^3$  representa independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por un grupo Y, un grupo  $-(CH_2)_g$ -[cicloalquilo de  $C_3-C_8$ ], un grupo fenilo, un grupo bencílo, un grupo piridilo o un grupo pirimidílo;

en cada aparición  $R^4$  y  $R^5$  representan independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de  $C_1-C_6$  (opcionalmente sustituido con un grupo alquiloxy de  $C_1-C_6$ ), un grupo  $(CH_2)_gCO_2$ -[alquilo de  $C_1-C_6$ ], un grupo  $-SO_2Me$ , un grupo  $-(CH_2)_g$ -[cicloalquilo de  $C_3-C_8$ ], un grupo fenilo, un grupo bencílo, un grupo piridilo o un grupo pirimidílo; o  $R^4$  y  $R^5$  conjuntamente con el átomo de N al que están unidos representan un grupo heterocíclico de 3 a 8 átomos;

$Y$  representa independientemente un grupo fenilo, un grupo  $NR^4R^5$  o un grupo het<sup>4</sup>, estando el grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un grupo  $CF_3$ , un grupo  $OCF_3$ , un grupo  $R^4$ , un grupo  $OR^4$ , un grupo  $CO_2R^4$ , un grupo  $CONR^4R^5$ , un grupo  $CN$ , un grupo  $SO_2NR^4R^5$ , un grupo  $NR^4SO_2Me$  y un grupo  $-NR^4R^5$ ;

het<sup>1</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de N (pero que también puede contener uno o más átomos de O ó de S);

het<sup>2</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de N (pero que también puede contener uno o más átomos de O ó de S), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

# ES 2 287 508 T3

het<sup>3</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de O (pero que también puede contener uno o más átomos de N o de S), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

5 het<sup>4</sup> representa un grupo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, saturado o insaturado, que al menos contiene un átomo de N (pero que también puede contener uno o más átomos de O ó de S), opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de la lista definida más adelante;

10 los sustituyentes para R<sup>2</sup>, el anillo B, het<sup>1</sup>, het<sup>2</sup>, het<sup>3</sup> y het<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de la siguiente lista: un átomo halógeno, un grupo CF<sub>3</sub>, un grupo OCF<sub>3</sub>, un grupo R<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-SO<sub>2</sub>Me, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-OR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CN, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-NR<sup>3</sup>SO<sub>2</sub>Me, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-COR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-OCOR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-NHCOR<sup>3</sup>, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-NR<sup>3</sup>COR<sup>6</sup> y un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

15 en cada aparición R<sup>6</sup> representa independientemente un átomo de H, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido por un grupo Y, un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-[cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>], un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo piridilo o un grupo pirimidilo;

20 a y b representan independientemente 0 ó 1;

c, d, e y g representan independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

f representa independientemente 1, 2, 3 ó 4;

25 siempre que:

(i) a + b no puede ser igual a 0;

30 (ii) y siempre que cuando R<sup>1</sup> representa un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-W y W representa un grupo NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o cualquier grupo heterocíclico unido al átomo de nitrógeno entonces d no tiene que ser 0 ó 1;

35 (iii) y siempre que cuando R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo sustituido por un grupo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sup>3</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OCOR<sup>3</sup>; o los grupos het<sup>1</sup> y/o het<sup>2</sup> están sustituidos por un grupo de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OR<sup>3</sup>,

40 un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup> o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>OCOR<sup>3</sup>; o

cuando R<sup>7</sup> representa un grupo -OR<sup>3</sup> o un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-R<sup>3</sup> y e es 0; o cuando W representa un grupo fenilo sustituido con un grupo -OR<sup>3</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>; y

45 R<sup>3</sup> representa un grupo alquilo sustituido con Y, e Y representa un grupo NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> o un grupo het<sup>3</sup> unido al átomo de N;

entonces R<sup>3</sup> tiene que representar un grupo alquilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con un grupo Y.

45 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de un átomo de halógeno o de un grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-OR<sup>3</sup>.

50 3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, en el que el anillo A se selecciona de los grupos piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo o pirrolidinilo.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que el anillo A es un grupo piperidinilo.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Z es un átomo de O.

55 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo het<sup>1</sup> se selecciona de los grupos piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1.]heptanilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituidos.

60 7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que el grupo het<sup>1</sup> se selecciona de un grupo piridinilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido por R<sup>3</sup>.

65 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el grupo het<sup>2</sup> se selecciona de los grupos piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1.]heptanilo o pirrolidinilo sustituidos o no sustituidos.

# ES 2 287 508 T3

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que el grupo het<sup>2</sup> se selecciona de los grupos imidazolilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptanilo o pirrolidinilo.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que a es 1 y b es 0.

5 11. Un compuesto según la reivindicación 1, el cual se selecciona de

(S)-4-[5-Butil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

10 2-[4-(4-Bencil-5-isobutil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

(S)-4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

15 4-[4-Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

2-[4-(4-Bencil-5-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

2-[4-(4-Bencil-5-ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

20 (S)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-propil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

2-[4-(4-Bencil-5-propil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

2-{4-[4-Bencil-5-(2-cloro-fenoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

25 2-[4-(Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

(S)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

2-{4-[4-Bencil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

30 2-{4-[5-Metil-4-(3-metil-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

(S)-2-{4-[5-Metil-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperidin-1-il}-pirimidina;

35 2-{4-[4-(3-Fluoro-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-piperidin-1-il}-pirimidina;

4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

4-(4-Bencil-5-bencilogoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

40 4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

(R)-2-[3-Metil-5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-[1,2,4]triazol-4-il]-2-fenil-etanol;

45 2-[4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-4-metil-pirimidina;

2-[4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirimidina;

4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-fenil-piperidina;

50 2-[4-(4-Bencil-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piperidin-1-il]-pirazina;

4-(4-Bencil-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

(S)-4-[4-(1-Fenil-etil)-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

55 4-[4-Bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

(S)-4-[5-(4-Metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4-(1-fenil-etil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo;

60 Éster de bencilo del ácido 4-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperazina-1-carboxílico;

4-[4-Bencil-5-(2-morfolin-4-il-etoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo.

65 4-[4-Bencil-5-((3R)-3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-[4-Bencil-5-((3S)-3-metoxi-pirrolidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

# ES 2 287 508 T3

1-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-pirrolidin-3-ol  
4-(4-Bencil-5-pirrolidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
5 4-[4-Bencil-5-(2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]hept-5-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
4-[4-Bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
10 4-[4-(4-Fluoro-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
4-[4-(3-Metoxi-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
15 4-[5-Metil-4-(3-metil-bencil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
4-[4-(3-cloro-bencil)-5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
N-Bencil-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-acetamida  
20 2-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-etilamina  
[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-etilamina  
[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-amina  
25 [4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(3-metoxi-propil)-amina  
1-{4-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-etanona  
30 4-[4-Bencil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinilo  
N-[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-metanosulfonamida  
35 [4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(2-metoxi-etil)-metilamina  
[4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-(3-metoxi-propil)-metilamina  
40 4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3'-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3'-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carbonitrilo  
45 Amida del ácido 4-(4-bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-3'-carboxílico  
Trihidrocloruro de (S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-(4-piridin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-morpholina  
50 Trihidrocloruro de (S)-4-[4-(1-fenil-etil)-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-morpholina  
1-[4-Bencil-5-(1-pirimidin-2-il-piperidin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-piperidin-3-ol  
55 Éster de terc-butilo del ácido (R)-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-pirrolidina-1-carboxílico  
(R)-4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-3-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
60 (S)-4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-3-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo  
65 Éster de terc-butilo del ácido {[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil]-metil-amino}-acético  
4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

# ES 2 287 508 T3

4-[4-Bencil-5-(tetrahidro-furan-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-etoximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

5 4-[4-Bencil-5-(2-metoxi-etoximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

Éster de terc-butilo del ácido [4-Bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-acético

10 N-Bencil-2-[4-bencil-5-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetoxi]-acetamida

4-(4-Bencil-5-metilsulfanilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

15 4-(4-Bencil-5-pirazol-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-[1,2,3]triazol-2-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

20 4-[4-Bencil-5-(piridin-4-iloximetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo.

12. Un compuesto según la reivindicación 11, el cual se selecciona de:

25 4-[4-Bencil-5-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-morfolin-4-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

4-(4-Bencil-5-benciloximetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

30 4-(4-Bencil-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

(S)-4-[4-(1-Fenil-etil)-5-piperidin-1-ilmetil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

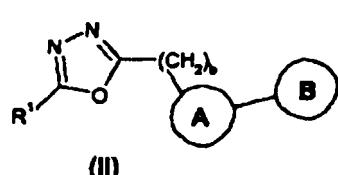
35 4-[4-Bencil-5-(4-metoxi-piperidin-1-ilmetil)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

13. El uso de un compuesto según la fórmula (I), en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dismenorrea.

40 14. El uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la agresión, la enfermedad de Alzheimer, la anorexia nerviosa, el trastorno de ansiedad, el asma, la aterosclerosis, el fallo cardiaco, las enfermedades cardiovasculares, cataratas, enfermedades del sistema nervioso central, isquemia cerebrovascular, cirrosis, trastornos cognitivos, enfermedad de Cushing, depresión, diabetes mellitus, edema, emesis, endometriosis, enfermedades gastrointestinales, glaucoma, enfermedades ginecológicas, enfermedades del corazón, hipertensión, hiponatremia, retardo del crecimiento intrauterino, isquemia, enfermedad isquémica del corazón, tumor pulmonar, trastorno de la micción, mictesmerchz, enfermedad del movimiento, neoplasia, nefrotoxicidad, diabetes no dependiente de la insulina, obesidad, trastorno obsesivo/compulsivo, hipertensión ocular, eyaculación precoz, parto prematuro, enfermedades pulmonares, enfermedad de Raynaud, enfermedad renal, fallo renal, disfunción sexual masculina y femenina, trastorno del sueño, lesión de la médula espinal, trombosis, infección del tracto urogenital y urolitiasis.

50 15. Una formulación farmacéutica, que incluye un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con excipientes, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

16. Un compuesto intermedio de fórmula (II):



60

en la que, R<sup>1</sup>, los anillos A y B, y b son como se definieron en la reivindicación 1.

65 17. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en combinación con un anticonceptivo oral, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dismenorrea.