



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 812**

51 Int. Cl.:
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 213/83 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05821764 .7**
96 Fecha de presentación : **24.11.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1824829**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.08.2007**

54 Título: **Derivados de piperidina 3-sustituidos como antagonistas del receptor H3.**

30 Prioridad: **03.12.2004 EP 04106265**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.08.2010

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

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

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 343 812 T3

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

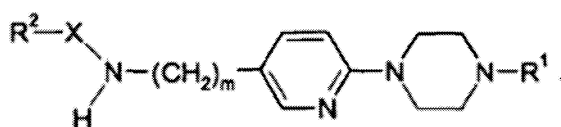
ES 2 343 812 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina 3-sustituidos como antagonistas del receptor H3.

5 La presente invención está relacionada con nuevos derivados de 6-piperazinil-piridina 3-sustituidos, su fabricación, composiciones farmacéuticas que las contengan y su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles para el tratamiento de la obesidad y otros trastornos.

En particular, la presente invención está relacionada con compuestos con la fórmula general



10

15

20

en la que

25

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, halógeno-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo-C₃-C₇, y cicloalquilalquilo-C₃-C₇ inferior;

X es C(O) o SO₂;

30

m es 0 o 1;

35

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, halógeno-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo-C₃-C₇ no sustituido o cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo-C₃-C₇ inferior, fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, y

-NR³R⁴,

40

o, en el caso que X sea C(O), R² puede también ser alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior,

o, en el caso que m sea 1, R² puede también ser fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior,

45

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

50

R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo-C₃-C₇ inferior, fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, y fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior; o

55

R³ y R⁴ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, oxo, halógeno y halógeno-alquilo, o estando condensado con un anillo cicloalquilo-C₅-C₆ o un anillo fenilo, dicho anillo cicloalquilo o anillo fenilo no está sustituido o está sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y halógeno-alquilo;

60

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la excepción de 2,2-dimetil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-propionamida.

65

La 2,2-Dimetil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-propionamida se ha descrito en la PE 1 035 115 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG) como un intermediario para la síntesis de derivados de 4-fenilpiridina útiles como antagonistas del receptor NK-1.

ES 2 343 812 T3

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

La histamina (2-(4-imidazolil)etilamina) es uno de los neurotransmisores aminérgicos que se distribuyen ampliamente por el cuerpo, por ejemplo, el tracto gastrointestinal (Burks 1994 en Johnson L.R. ed., *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Raven Press, NY, pp. 211-242). La histamina regula una serie de eventos digestivos fisiopatológicos, como la secreción del ácido gástrico, la motilidad intestinal (Leurs *et al.*, *Br J. Pharmacol.* 1991, 102, págs. 179-185), las respuestas vasomotoras, las respuestas intestinales inflamatorias y las reacciones alérgicas (Raithel *et al.*, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1995, 108, 127-133). En el cerebro del mamífero, la histamina se sintetiza en los cuerpos celulares histaminérgicos que se encuentran de forma centralizada en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior basal. De allí, los cuerpos celulares histaminérgicos se proyectan hacia varias regiones del cerebro (Panula *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1984, 81, 2572-2576; Inagaki *et al.*, *J. Comp. Neurol* 1988, 273, 283-300).

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

Los receptores H3 se localizan de forma predominante en el SNC. Como autoreceptores, los receptores de H3 inhiben de forma constitutiva la síntesis y secreción de histamina en las neuronas histaminérgicas (Arrang *et al.*, *Nature* 1983, 302, 832-837; Arrang *et al.*, *Neuroscience* 1987, 23, 149-157). Como heteroreceptores, los receptores H3 también modulan la liberación de otros neurotransmisores como la acetilcolina, dopamina, serotonina y norepinefrina, entre otros, tanto en el sistema nervioso central como en los órganos periféricos, como los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal (Clapham y Kilpatrick, *Br. J. Pharmacol.* 1982, 107, 919-923; Blandina *et al.* en "The Histamine H3 Receptor" (Leurs RL y Timmermann H eds., 1998, págs. 27-40, Elsevier, Amsterdam, Holanda). Los receptores H3 están activos de forma constitutiva, lo que indica que aún sin histamina exógena, el receptor se activa tónicamente. En el caso de un receptor inhibitorio como el del receptor H3, esta actividad inherente causa la inhibición tónica de la liberación de neurotransmisores. Por lo tanto, será importante que un antagonista del H3R también posea una actividad agonista inversa, para bloquear los efectos de la histamina exógena y para cambiar el receptor de su estado constitutivamente activo (inhibitorio) a un estado neutro.

La amplia distribución de los receptores H3 en el SNC de los mamíferos indica el papel fisiológico de este receptor. Por lo tanto, se ha propuesto en varias indicaciones su potencial terapéutico como una nueva diana para el desarrollo de fármacos.

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

Es por lo tanto un objeto de la presente invención el proporcionar antagonistas, y además agonistas inversos, selectivos que actúen directamente sobre el receptor H3. Tales antagonistas/agonistas inversos son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en particular en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3.

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

El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁-C₈", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono y particularmente preferible un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁-C₈ de cadena recta y ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilos isoméricos, hexilos isoméricos, heptilos isoméricos y octilos isoméricos, preferiblemente metilo, etilo e isopropilo, y los más preferibles metilo y etilo.

El término "alqueno inferior" o "alqueno C₃-C₈", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 8, preferiblemente hasta 6, particularmente preferibles hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno son 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferible es 2-propenilo.

El término "alquino inferior" o "alquino C₃-C₈", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 8, preferiblemente hasta 6, particularmente preferibles hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino incluye 2-propinilo (propargil), 1-metil-2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-pentin-3-ilo.

ES 2 343 812 T3

El término “alcoxi” se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo. El término “alcoxi inferior” se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término “alquilo inferior” posee el significado dado previamente (“alcoxi-C₁-C₈”). Ejemplos de grupos alcoxi inferior son por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *tert*-butoxi, preferiblemente metoxi y etoxi, y el más preferido metoxi.

El término “alcoxialquilo inferior” o “alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo inferior, como se han definido antes, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo inferior se sustituye por un grupo alcoxi, como se han definido antes. Entre los grupos preferidos están el metoximetilo, metoxietilo y etoximetilo, siendo especialmente preferible metoximetilo.

El término “alcoxialcoxi inferior” o “alcoxi-C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈” se refiere a grupos alcoxi inferior como se han definido antes, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi inferior se sustituye por un grupo alcoxi como se ha definido antes. Entre los grupos alcoxialcoxi inferior preferidos están metoxietoxi, metoxipropiloxi y etoxietoxi, siendo especialmente preferido el metoxietoxi.

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

El término “halógeno-alquilo inferior” o “halógeno-alquilo C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo inferior, como se han definido antes, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se sustituye por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos están el trifluorometilo, difluorometilo, trifluoroetilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluorometilo.

El término “hidroxialquilo inferior” o “hidroxialquilo C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo inferior, como se han definido antes, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior se sustituye por un grupo hidroxilo. Ejemplos de grupos hidroxialquilo inferior son el hidroximetilo o hidroxietilo.

El término “cicloalquilo” o “cicloalquilo C₃-C₇” se refiere a un anillo cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El anillo cicloalquilo puede sustituirse como se ha definido aquí. Es especialmente preferible el ciclopropilo o el ciclopentilo.

El término “cicloalquilalquilo inferior” o “cicloalquil-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido antes, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un grupo cicloalquilo como se ha definido antes. Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo inferior preferibles son ciclopropilmetilo o ciclopropilmetilo.

El término “fenilalquilo inferior” o “fenil-alquilo-C₁-C₈” se refiere a grupos alquilo inferior como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior está sustituido por un grupo fenilo. El anillo fenilo puede estar sustituido como se ha definido aquí. Ejemplos de grupos fenilalquilo inferior preferibles son bencilo, 4-metilbencilo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo y 3,4-dimetoxibencilo.

El término “forma un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre” se refiere a un anillo N-heterocíclico saturado, que puede contener opcionalmente otro átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, como azetidino, pirrolidino, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidino, piperazino, morfolino, tiomorfolino, o azepano. El anillo heterocíclico puede estar no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, halógeno y halógeno-alquilo. El anillo heterocíclico puede también estar condensado con un anillo cicloalquilo-C₅-C₆ o un anillo fenilo, dicho anillo cicloalquilo o anillo fenilo no están sustituidos o están sustituidos por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y halógeno-alquilo. Ejemplos para dichos anillos heterocíclicos condensados son 3,4-dihidro-1H-isoquinolina, 1,3-dihidro-isoindol y octahidroquinolina.

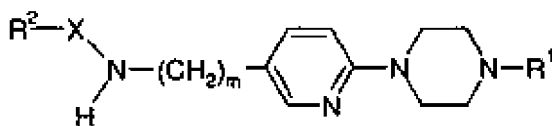
El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son ni biológicamente ni de otra manera indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos como el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar en forma de adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas lo que incluye las aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, como la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliamina y similares. El compuesto de fórmula I puede también estar presente en forma de zwitteriones. Las sales farmacéuticamente aceptables particularmente preferidas de los compuestos de fórmula I son las sales de clorhidrato.

ES 2 343 812 T3

Los compuestos de fórmula I pueden también estar solvatados, por ejemplo, hidratados. La solvatación puede efectuarse durante el curso del proceso de elaboración o puede tener lugar por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). El término sales farmacéuticamente aceptables también incluye los solvatos fisiológicamente aceptables.

Los "isómeros" son compuestos que poseen idéntica fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares del otro se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superimponibles se denominan "enantiómeros", o algunas veces isómeros ópticos. Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".

En detalle, la presente invención está relacionada con compuestos de la fórmula general



I

en el que

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, halógeno-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo-C₃-C₇, y cicloalquil-C₃-C₇-alquilo inferior;

X es C(O) o SO₂;

m es 0 o 1;

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, halógeno-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo-C₃-C₇ no sustituido o cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo-C₃-C₇ inferior, fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, y -NR³R⁴,

o, en el caso que X sea C(O), R² puede también ser alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior,

o, en el caso que m sea 1, R² puede también ser fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior,

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo-C₃-C₇ inferior, fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, y fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior; o

R³ y R⁴ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, oxo, halógeno y halógeno-alquilo, o estando condensado con un anillo cicloalquilo-C₅-C₆ o un anillo fenilo, dicho anillo cicloalquilo o anillo fenilo no están sustituidos o están sustituidos por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y halógeno-alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la excepción de 2,2-dimetil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-propionamida.

ES 2 343 812 T3

Así, el sustituyente R^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, alqueno- C_3-C_7 , alquino- C_3-C_7 , halógeno-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo- C_3-C_7 y cicloalquilalquilo- C_3-C_7 inferior. Los compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la presente invención son aquellos, en los que R^1 es alquilo inferior o cicloalquilo- C_3-C_7 , con aquellos compuestos, en los que R^1 es cicloalquilo- C_3-C_7 siendo los más preferibles, y aquellos compuestos, en los que R^1 es ciclopentilo, siendo los más preferibles. Los compuestos de fórmula I, en los que R^1 es etilo o isopropilo, son también muy preferibles.

m es un número entero entre 0 y 1. Especialmente preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que m es 1. No obstante, los compuestos de fórmula I, en los que m es 0, son también una realización preferible de la invención.

Otros compuestos preferibles de fórmula I de acuerdo con la presente invención, son los que R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno- C_3-C_7 , alquino- C_3-C_7 , halógeno-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior, cicloalquilo- C_3-C_7 no sustituido o cicloalquilo- C_3-C_7 sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo- C_3-C_7 inferior, fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, no sustituido piridilo o piridilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, y $-NR^3R^4$, o, en el caso que X es C(O), R^2 puede también ser alcoxi inferior o alcoxialcoxi inferior.

Dentro de este grupo, son preferibles los compuestos de fórmula I, en los que R^2 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, cicloalquilo- C_3-C_7 y cicloalquilo- C_3-C_7 sustituido por fenilo.

Además, son preferibles los compuestos de fórmula I, en los que R^2 es fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior.

También son preferibles los compuestos de fórmula I de la presente invención, en los que R^2 es el grupo $-NR^3R^4$.

Más preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R^2 es el grupo $-NR^3R^4$ y R^3 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, aleno- C_3-C_7 , alquino- C_3-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_7 sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo- C_3-C_7 inferior, fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, y fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior; o

R^3 y R^4 junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, oxo, halógeno y halógeno-alquilo, o estando condensado con un anillo fenilo, estando dicho anillo fenilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y halógeno-alquilo.

Especialmente preferibles son aquellos compuestos de fórmula I, en los que R^3 y R^4 son alquilo inferior.

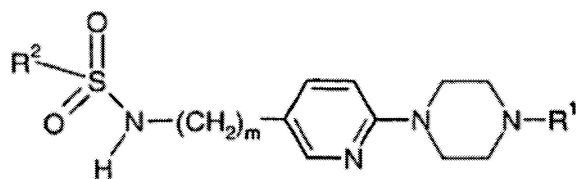
Otro grupo de compuestos preferibles de fórmula I son aquellos, en los que R^2 es el grupo $-NR^3R^4$, R^3 es hidrógeno y R^4 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno- C_3-C_7 , alquino- C_3-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_7 , cicloalquilo- C_3-C_7 sustituido por fenilo, cicloalquilalquilo- C_3-C_7 inferior, fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior, y fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior.

Son especialmente preferibles aquellos compuestos, en los que R^3 es hidrógeno y R^4 es fenilalquilo inferior en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior.

Además, son preferibles los compuestos de fórmula I de la presente invención, en los que m es 1 y R^2 es fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno o halógeno-alquilo inferior.

ES 2 343 812 T3

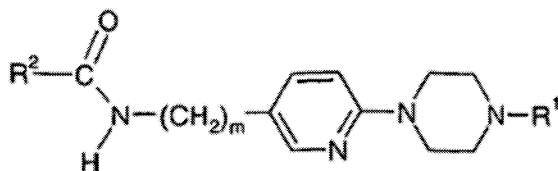
Un grupo preferible de compuestos de fórmula I son aquellos, en los que X es SO₂. Estos son los compuestos con la fórmula



I-A

en los que R¹, R² y m son como se ha definido hasta aquí.

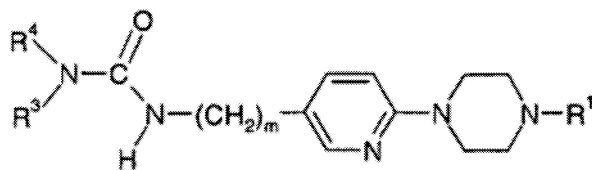
Además, son preferibles los compuestos de fórmula I, en los que X es C(O). Estos son compuestos con la fórmula



I-B

en los que R¹, R² y m son como se ha definido hasta aquí.

Dentro de este grupo, los compuestos que son especialmente preferibles son aquellos en los que X es C(O) y R² es -NR³R⁴, siendo compuestos de fórmula



I-C

en los que R¹, R³, R⁴ y m son como se ha definido hasta aquí.

Ejemplos de compuestos preferibles de fórmula I son los siguientes:

1-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-propil-urea,

1-ciclohexil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,

1-bencil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,

1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-p-tolil-urea,

1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,

ES 2 343 812 T3

1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-urea,
5 1-ciclohexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-bencil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
10 1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,
1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,
1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-urea,
15 1-ciclohexil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-fenil-urea,
1-bencil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
20 1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-o-tolil-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-m-tolil-urea,
25 1-(2-cloro-fenil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,
30 1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
1-(4-fluoro-fenil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
35 1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-propil-urea,
1-ciclohexil-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-bencil-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
40 1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-m-tolil-urea,
1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-p-tolil-urea,
45 1-(2-cloro-fenil)-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,
1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,
50 1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
1-(4-fluoro-fenil)-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
55 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,
60 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-fenil-acetamida,
65 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida,

ES 2 343 812 T3

2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida,
[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de 2-metoxi-etilo,
5 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-butiramida,
10 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
15 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-etil-butiramida,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,
2-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-nicotinamida,
20 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-fenil-acetamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
25 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamida,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de etilo,
30 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de 2-metoxi-etilo,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo,
35 [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,
2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida,
[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de etilo,
40 [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida,
45 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxi-benzamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenil-acetamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
50 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-1-sulfónico,
55 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida,
60 C-(4-cloro-fenil)-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,
65 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,

ES 2 343 812 T3

2-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
5 1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxi-benzamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenil-acetamida,
10 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico,
15 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-1-sulfónico,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
20 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida,
C-(4-cloro-fenil)-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida,
25 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,
30 2-cloro-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
35 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico,
40 1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido octahidro-quinolina-1-carboxílico,
45 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido octahidro-isoquinolina-2-carboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico,
50 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico,
3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-urea,
55 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido azepan-1-carboxílico,
3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-etil-1-fenil-urea,
3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea,
60 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico,
[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico,
65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 343 812 T3

Los compuestos particularmente preferibles de fórmula I de la presente invención son los siguientes:

1-bencil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,

1-bencil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,

1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,

1-bencil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,

N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,

N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamida,

N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxi-benzamida,

N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenil-acetamida,

N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-dimetilaminosulfonamida,

N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida,

C-(4-cloro-fenil)-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida,

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I constituyen de forma individual realizaciones preferibles de la presente invención.

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

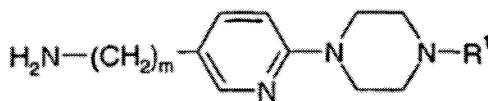
Además, el átomo de N del anillo piridina puede estar presente como un grupo N-óxido. Tales N-óxidos de los compuestos de fórmula I también forman parte de la presente invención.

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

Puede apreciarse que los compuestos con la fórmula general I de esta invención pueden modificarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de reconvertirse en el compuesto parental *in vivo*.

Otro aspecto de la presente invención es el proceso de elaboración de los compuestos de fórmula I como se han definido antes, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en el que R^1 y m son como se ha definido hasta aquí,

ES 2 343 812 T3

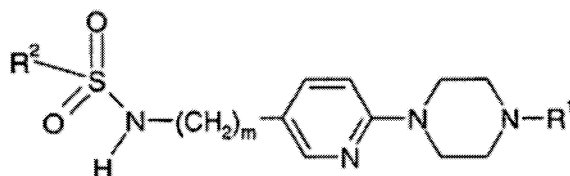
con un cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo de fórmula III



III

5 en el que R^2 es como se ha definido hasta aquí,
para obtener un compuesto de fórmula I-A

10

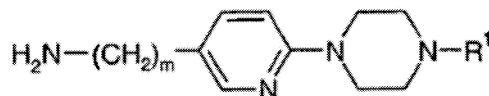


I-A

25 en el que R^1 , R^2 y m son como se ha definido hasta aquí, o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

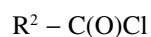
30



II

40 en el que R^1 y m son como se ha definido hasta aquí,
con un cloruro de fórmula IV

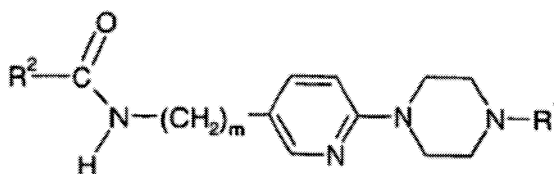
45



IV

50 en el que R^2 es como se ha definido hasta aquí,
para obtener un compuesto de fórmula I-B

55

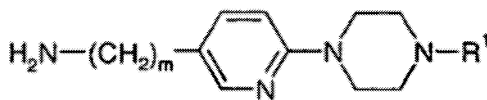


I-B

65 en el que R^1 , R^2 y m son como se ha definido hasta aquí, o

ES 2 343 812 T3

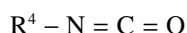
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



II

en el que R^1 y m son como se ha definido hasta aquí,

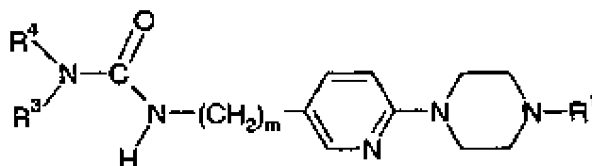
con un isocianato de fórmula V



V

en el que R^4 es como se ha definido hasta aquí,

para obtener un compuesto de fórmula I-C



I - C

en el que R^3 es hidrógeno y R^1 , R^4 y m son como se ha definido hasta aquí,

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

En más detalle, los compuestos de fórmula I pueden elaborarse mediante los métodos dados a continuación, mediante los métodos dados en los ejemplos o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidos por un experto en la materia. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos análogos a los métodos proporcionados a continuación, mediante métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante métodos conocidos en la materia.

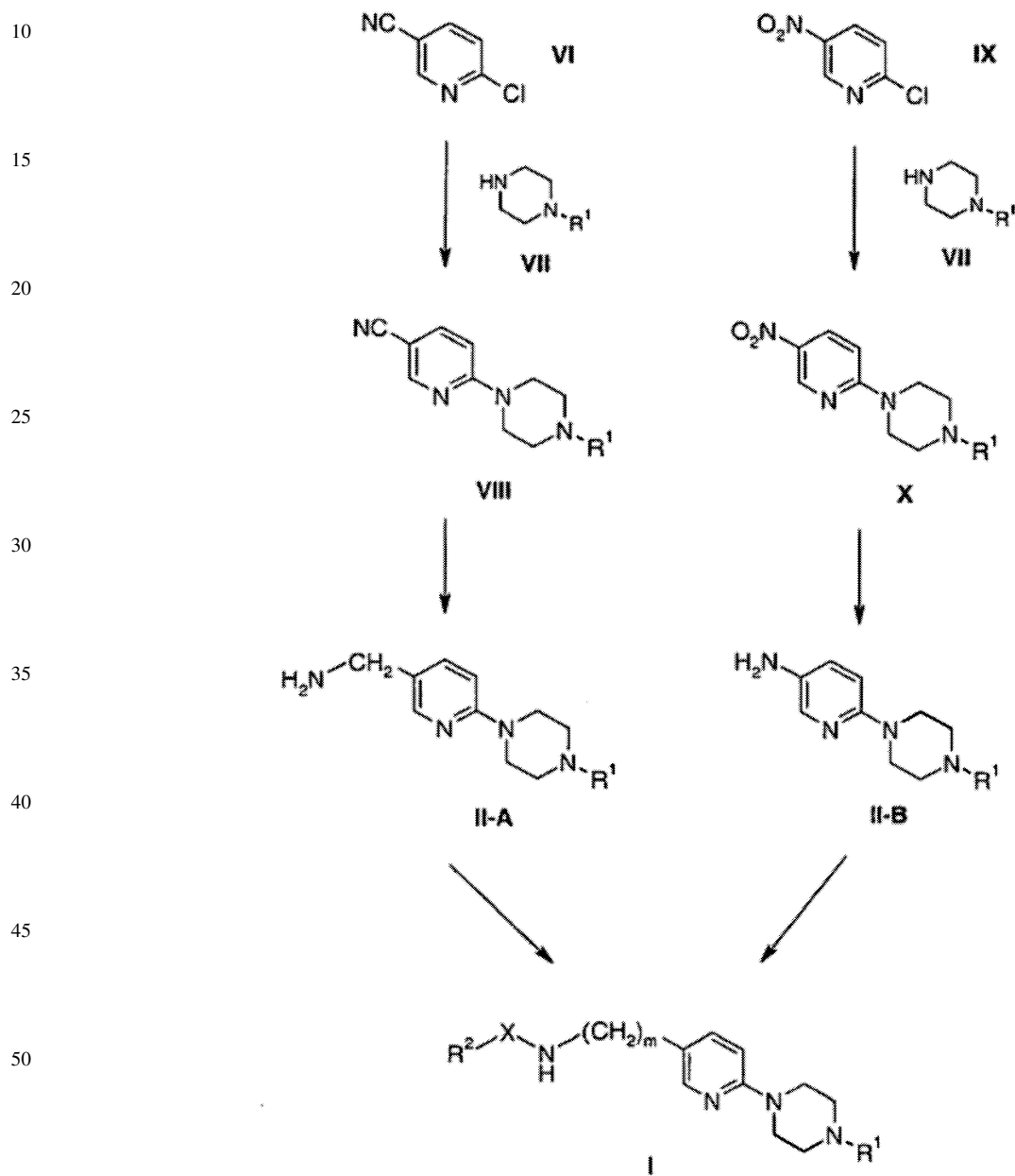
La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención pueden llevarse a cabo en rutas sintéticas secuenciales o convergentes. La síntesis de la invención se muestra en el siguiente esquema. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y para la purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la materia. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procesos poseen el significado proporcionado hasta aquí a menos que se indique lo contrario.

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

a) El acoplamiento de derivados de piridina sustituidos por cloro con piperazinas se describe ampliamente en la bibliografía y los procedimientos son conocidos por los expertos en la (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales reacciones véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Se puede transformar convenientemente la 2-cloro-5-cianopiridina (VI) o la 2-cloro-5-nitropiridina (IX) en el correspondiente derivado de piridina VIII o X a través de una reacción con un derivado de piperazina VII (disponibles comercialmente o que pueden obtenerse mediante los métodos descritos en las referencias o mediante los métodos conocidos en la materia; según sea apropiado). La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un solvente y en presencia o ausencia de un de una base. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente como agua y/o dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base como diisopropiletilamina (DIPEA). No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente a emplear, con la condición de que no provoque efectos adversos en la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta cantidad. Ejemplos de solventes adecuados incluyen DMF, diclorometano (DCM), dioxano, tetrahidrofurano (THF), y similares. No existe una restricción particular en la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción puede emplearse igualmente aquí. Ejemplos preferibles de tales bases incluyen trietilamina y

diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura exacta de reacción no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo la reacción con calor a reflujo desde temperatura ambiente. El tiempo necesario para la reacción puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Un periodo de entre alrededor de 0,5 h y varios días serán normalmente suficientes para proporcionar los derivados de piridina VIII o X.

Esquema I



No obstante, en los casos en los que el derivado de piperazina deseado no es fácilmente accesible, puede escogerse una ruta alternativa que conduce a los derivados de piridina VIII o X. La piperazina (VII; R¹ = H) reacciona con 2-cloro-5-cianopiridina (VI) o 2-cloro-5-nitropiridina (IX) para acceder al correspondiente derivado de piridina VIII o X (R¹ = H). La reacción puede llevarse a cabo en presencia o ausencia de un solvente y en presencia o ausencia de una base. Es conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente como agua y/o dimetilformamida (DMF) y en presencia de una base como trietilamina. No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente a emplear, con la condición de que no provoque efectos adversos en la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta cantidad. Ejemplos de solventes adecuados incluyen: DMF, diclorometano (DCM), dioxano, THF, y similares. No existe una restricción particular en la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base comúnmente utilizada en este tipo de reacción puede emplearse igualmente aquí. Ejemplos de tales bases incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio rango

de temperaturas, y la temperatura exacta de reacción no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo la reacción con calor a reflujo desde temperatura ambiente. El tiempo necesario para la reacción puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. No obstante, un periodo de entre alrededor de 0,5 h y varios días serán normalmente suficientes para proporcionar los derivados de piridina VIII o X. Posteriormente, para acceder a los derivados de piridina VIII o X ($R^1 \neq \beta H$) el intermediario se somete a condiciones de reacción de una aminación reductiva con aldehídos adecuados o condiciones de reacción de alquilación con reactivos alquilantes adecuados. Las condiciones de reacción para cada reacción están ampliamente descritas en la bibliografía y los procedimientos son conocidos por los expertos en la materia (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales reacciones véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999).

b) La reducción de la funcionalidad ciano o nitro en VIII o X respectivamente puede lograrse bajo varias condiciones de reacción reductoras para acceder a los derivados de aminometil piridina II-A (compuestos de fórmula II en los que m es 1) o los derivados de aminopiridina II-B (compuestos de fórmula II en los que m es 0). Las condiciones de reacción para cada reacción están ampliamente descritas en la bibliografía y los procedimientos son conocidos por los expertos en la materia (para las condiciones de reacción descritas en la literatura que afectan a tales reacciones véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999). Es conveniente hidrogenar VIII o X sobre Níquel Raney o paladio/carbón (Pd/C) en un solvente y en presencia o ausencia de un ácido. Es conveniente llevar a cabo la reacción en un solvente como metanol o acetato de etilo. No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente a emplear, con la condición de que no provoque efectos adversos en la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta cantidad. Ejemplos de solventes adecuados incluyen: metanol, etanol, acetato de etilo, y similares. No existe una restricción particular en la naturaleza del ácido utilizado en esta etapa, y cualquier ácido utilizado comúnmente en este tipo de reacción puede emplearse igualmente aquí. Ejemplos de tales ácidos incluyen ácido acético o HCl, y similares. La reducción puede lograrse a través de hidrógeno, no obstante cualquier otro agente reductor utilizado en dicha reacción puede igualmente utilizarse aquí. Ni la presión exacta del hidrógeno ni la temperatura de reacción exacta son críticos para la invención. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y en un amplio rango de presión de hidrógeno. Se encuentra conveniente llevar a cabo la reacción con calor desde temperatura ambiente a reflujo. El tiempo necesario para la reacción puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. No obstante, normalmente es necesario un periodo de 0,5 h hasta varios días para proporcionar los derivados de piridina II-A (m es 1).

c) Las sulfonamidas, amidas, carbamatos y ureas pueden prepararse a partir de materiales de partida adecuados de acuerdo con los métodos conocidos en la materia. La conversión de la porción amino en II-A o II-B para proporcionar las sulfonamidas, amidas, carbamatos y ureas puede efectuarse mediante los métodos descritos en la bibliografía. Por ejemplo la conversión de los derivados de amina II para proporcionar compuestos de fórmula general I puede efectuarse mediante la reacción de II con cloruros de sulfonilo adecuados o cloruros de sulfamoilo (compuestos de fórmula III) o cloruros de ácidos, cloroformatos, o ésteres de carbonato (compuestos de fórmula IV como se ha definido hasta aquí) o con isocianatos (compuestos de fórmula V), respectivamente, en un solvente como diclorometano y en presencia o ausencia de una base. Los compuestos de fórmula III, IV o V son conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos. No existe una restricción particular en la naturaleza del solvente a emplear, con la condición de que no provoque efectos adversos en la reacción o en los reactivos involucrados y que pueda disolver los reactivos, al menos en cierta cantidad. Ejemplos de solventes adecuados incluyen: cloroformo, o dioxano, THF, y similares. No existe una restricción particular en la naturaleza de la base utilizada en esta etapa, y cualquier base utilizada comúnmente en este tipo de reacción puede emplearse igualmente aquí. Ejemplos de tales bases incluyen trietilamina y diisopropilamina y similares. La reacción puede tener lugar en un amplio rango de temperaturas, y la temperatura exacta de reacción no es crítica para la invención. Es conveniente llevar a cabo la reacción con calor a reflujo desde temperatura ambiente. El tiempo necesario para la reacción puede variar ampliamente, dependiendo de muchos factores, especialmente de la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. No obstante, un periodo de entre alrededor de 0,5 h y varios días serán normalmente suficientes para proporcionar los derivados de piridina I. Para las condiciones de reacción descritas en la bibliografía que afectan a tales reacciones, véase por ejemplo: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición, Richard C. Larock John Wiley & Sons, New York, NY. 1999.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3. Ejemplos de tales enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas lo que incluye la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, mareo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño lo que incluye narcolepsia, y otras enfermedades lo que incluye asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferible el uso como medicamento para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

La invención por lo tanto, también está relacionada con composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se ha definido antes y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención está relacionada con los compuestos, como se han definido antes, para utilizar como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3. Ejemplos de tales enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas lo que incluye la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, mareo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño lo que incluye narcolepsia, y otras enfermedades lo que incluye asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

En otra realización, la invención está relacionada con un método para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3. Ejemplos de tales enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas lo que incluye la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, mareo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño lo que incluye narcolepsia, y otras enfermedades lo que incluye asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferible un método para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

La invención está relacionada además con el uso de compuestos de fórmula I como se ha definido antes para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3. Ejemplos de tales enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas lo que incluye la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, mareo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño lo que incluye narcolepsia, y otras enfermedades lo que incluye asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferible el uso de compuestos de fórmula I como se ha definido antes para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

Además, la invención está relacionada con el uso de compuestos de fórmula I como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores H3. Ejemplos de tales enfermedades son obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas lo que incluye la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, déficit cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía, mareo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis y trastornos del sueño lo que incluye narcolepsia, y otras enfermedades lo que incluye asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, congestión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales. Es preferible el uso de compuestos de fórmula I como se ha definido antes para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

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

Las siguientes pruebas se llevaron a cabo para determinar la actividad de los compuestos de fórmula (I).

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

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

Una cantidad apropiada de membranas (60 a 80 μg proteína/pocillo) se incubó con concentraciones crecientes de diclorhidrato de ³H(R)α-metilhistamina (de 0,10 a 10 nM). La unión no específica se determinó utilizando un exceso de 200 veces de dibromhidrato de (R)α-metilhistamina (concentración final 500 nM). La incubación se llevó a cabo a temperatura ambiente (en placas de pocillos profundos agitadas durante tres horas). El volumen final en cada pocillo fue de 250 μl. Después de la incubación, se realizó una filtración rápida en filtros GF/B (prehumedecidos con 100 μl de PEI al 0,5% en Tris 50 mM y agitados a 200 rpm durante dos horas). La filtración se realizó utilizando un recolector de células y las placas filtro se lavaron entonces cinco veces con tampón de lavado enfriado con hielo, que contenía NaCl 0,5 M. Tras la recogida las placas se secaron a 55°C durante 60 min., entonces se añadió fluido de centelleo (Microscint 40, 40 μl en cada pocillo) y, tras la agitación de las placas durante dos horas a 200 rpm a temperatura ambiente, se determinó el nivel de radioactividad en el filtro con un contador Packard.

Tampón de unión: Tris-HCl 50 mM pH 7,4 y MgCl₂ x 6H₂O 5 mM pH 7,4. Tampón de lavado: Tris-HCl 50 mM pH 7,4, MgCl₂ x 6H₂O 5 mM y NaCl 0,5 M pH 7,4.

ES 2 343 812 T3

Medida indirecta de la afinidad de los agonistas inversos del H3R: siempre se probaron doce concentraciones crecientes (que oscilaron entre 10 μM y 0,3 nM) de los compuestos seleccionados en experimentos de unión competitiva utilizando membranas de la línea celular humana HR³-CHO. Se incubó una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo, aproximadamente 500 cpm de unión de RAMH a Kd, durante 1 hora a temperatura ambiente en 250 μl de volumen final en placas de 96 pocillos en presencia de ³H(R) α -metilhistamina (concentración final 1 nM = Kd). La unión no específica se determinó utilizando dibromhidrato de (R) α -metilhistamina frío en un exceso de 200 veces.

Todos los compuestos se probaron a una única concentración por duplicado. Los compuestos que mostraron una inhibición de la [³H]-RAMH de más del 50% se analizaron de nuevo para determinar la CI₅₀ en un experimento de dilución seriada. Las Ki se calcularon a partir de la CI₅₀ en base a la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH(1973) Biochem Pharmacol 22, 3099-3108).

Los compuestos de la presente invención muestran valores de K_i en un rango entre alrededor de 1 nM a alrededor de 1000 nM, preferiblemente entre alrededor de 1 nM a alrededor de 100 nM, y más preferiblemente entre alrededor de 1 nM a alrededor de 30 nM. La siguiente tabla muestra los valores encontrados para varios compuestos seleccionados de la presente invención.

	K _i (nM)
Ejemplo 3	39
Ejemplo 34	81
Ejemplo 53	40

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas para su administración enteral, parenteral o tópica. Éstas pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas rígidas y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión; o por vía tópica, por ejemplo en forma de pomadas, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede realizarse mediante métodos que serán familiares para cualquier experto en la materia, que proporcionan los compuestos de fórmula (I) descritos, y sus derivados farmacéuticamente aceptables, en una forma de administración galénica junto con materiales transportadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales transportadores adecuados no son sólo los materiales transportadores inorgánicos, sino que también pueden ser materiales transportadores orgánicos. Por lo tanto, por ejemplo, puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales transportadores en comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas rígidas de gelatina. Los materiales transportadores adecuados en las cápsulas blandas de gelatina son, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo no son necesarios transportadores en el caso de las cápsulas blandas de gelatina). Los materiales transportadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y similares. Los materiales transportadores adecuados en las soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los materiales transportadores adecuados en los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los materiales transportadores adecuados en las preparaciones tópicas son los glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de la celulosa.

Los agentes estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsificantes, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para alterar la presión osmótica, las sustancias tamponantes, los agentes solubilizantes, colorantes y enmascarantes, y los antioxidantes habituales se consideran adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de fórmula (I) puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a tratar, la edad y el estado individual del paciente y la forma de administración, y por supuesto, se ajustará a las necesidades individuales en cada caso en particular. En pacientes adultos se considera una dosis diaria de alrededor de 1 mg a alrededor de 1000 mg, especialmente de alrededor de 1 mg a alrededor de 100 mg. En función de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria en varias unidades de dosificación.

Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 0,1-500 mg, preferiblemente 0,5-100 mg, de un compuesto de fórmula (I).

ES 2 343 812 T3

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención en más detalle. Estos no pretenden, sin embargo, limitar su alcance en modo alguno.

5 Ejemplos

Intermediario 1

1-Etil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina

10 Una mezcla de 2 g (13 mmol) de 2-cloro-5-nitro-piridina y 0,76 g (6 mmol) N,N-diisopropiletilamina en 21 ml de agua y 4 ml de DMF se calentó hasta 80°C. Durante 2 min., se añadió 1,73 g (15 mmol) de N-etilpiperazina y la mezcla se mantuvo durante otra hora más a 80°C. El precipitado amarillo se eliminó por filtración y se lavó tres veces con 4 ml de agua y se secó durante 16 h al vacío para proporcionar 2,48 g (83%) del compuesto del título como cristales amarillos. (m/e): 237,1 (MH+; 100%).

Intermediario 2

6-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina

20 Una mezcla de 2,47 g (10 mmol) de 1-etil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina y 0,247 g de Pd/C (10%) en 25 ml de metanol se trató con hidrógeno 1 bar a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la filtración la mezcla se evaporó hasta secarse para proporcionar 2,12 g (98%) del compuesto del título como un sólido incoloro. (m/e): 207,3 (MH+; 100%).

Intermediario 3

1-Isopropil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina

30 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del intermediario 1, 1-isopropil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina se sintetizó a partir de 2-cloro-5-nitropiridina y N-isopropilpiperazina para proporcionar 97% del compuesto del título como cristales amarillos. (m/e): 251,1 (MH+; 100%).

Intermediario 4

6-(4-Isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina

40 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de intermediario 2, 6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina se sintetizó a partir de 1-isopropil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina a través de hidrogenación para proporcionar el compuesto del título que se utilizó sin una posterior purificación en el siguiente paso. (m/e): 221,1 (MH+; 100%).

Intermediario 5

1-Ciclopentil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina

50 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de intermediario 1, 1-ciclopentil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina se sintetizó a partir de 2-cloro-5-nitropiridina y N-ciclopentilpiperazina para proporcionar 87% del compuesto del título como cristales amarillos. (m/e): 277,1 (MH+; 100%).

Intermediario 6

6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina

60 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de intermediario 2 -(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina se sintetizó a partir de 1-ciclopentil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina a través de hidrogenación para proporcionar 98% del compuesto del título como cristales incoloros. (m/e): 247,1 (MH+; 100%).

65

ES 2 343 812 T3

Intermediario 7

1-Isobutil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina

5 Una mezcla de 7 g (34 mmol) de 1-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina (disponible comercialmente), 3,15 g (44 mmol) de isobutiraldehído, 10,7 g (50 mmol) de trisacetoxiborohidruro sódico en 140 ml de THF y 3 ml de ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la adición de 50 ml de agua, el THF se eliminó al vacío. El residuo se recogió en 300 ml de agua y 400 ml de acetato de etilo y se hizo alcalino mediante la adición de una solución acuosa de Na₂CO₃ 2M. La mezcla se extrajo después dos veces con 300 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas
10 combinadas se lavaron dos veces con 200 ml de agua cada vez, se secaron con MgSO₄ y se evaporaron hasta secarse. El residuo se utilizó sin una posterior purificación en la síntesis del intermediario 9. (m/e): 265,0 (MH⁺; 100%).

Intermediario 8

15

6-(4-Isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina

Una mezcla de 2,48 g 1-isobutil-4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazina (intermediario 7) y 0,8 g de Pd/C (10%) en 30 ml de metanol se trató con hidrógeno 1 bar a temperatura ambiente durante 2 h. Tras la filtración la mezcla se evaporó hasta secarse para proporcionar 2,09 g (95%) del compuesto del título como un sólido incoloro. (m/e): 235,0 (MH⁺; 100%).
20

Ejemplo 1

25

1-[6-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-propil-urea

Una mezcla de 20 mg (0,1 mmol) de 6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina, 15 mg (0,15 mmol) de trietilamina y 9,4 mg (0,11 mmol) de 1-isocianato-propano en 1 ml DCM se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la evaporación el residuo se recogió en 1 ml de metanol/acetonitrilo 1/1 y se sometió a una purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05% trietilamina). Las fracciones de producto combinado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 15,5 mg (53%) del compuesto del título. (m/e): 292,3 (MH⁺; 100%).
30

35 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de Ejemplo 1 otros derivados de piridina se han sintetizado a partir de los intermediarios 2, 4, 6 y 8, respectivamente, y los reactivos disponibles comercialmente se resumen en la tabla 1. Los ejemplos se recopilan en la tabla 1 y comprenden de los Ejemplos N° 2 al 60.

40

(Tabla pasa a página siguiente)

45

50

55

60

65

ES 2 343 812 T3

TABLA 1

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
2	331,46	1-ciclohexil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y 1-isocianato-ciclohexano	332
3	339,44	1-bencil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) e isocianatometil-benceno	340,3
4	339,44	1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-p-tolil-urea	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y 1-isocianato-4-metil-benceno	340,3
5	365,48	1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-urea	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y ((1R,2S)-2-isocianato-ciclopropil)-benceno	366,3
6	355,44	1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y 1-isocianato-3-metoxi-benceno	355,8

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
7	343,41	1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-urea	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y 1-isocianato-4-fluorobenceno	344,2
8	371,53	1-ciclohexil-3-[6-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) e isocianato-ciclohexano	372,3
9	379,51	1-bencil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) e isocianato-metilbenceno	380,4
10	393,53	1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-3-(4-metil-bencil)-urea	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y 1-isocianatometil-4-metilbenceno	394,2
11	405,55	1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-urea	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y ((1R,2S)-2-isocianatociclopropil)-benceno	406,5

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.	
5	383,47	1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-fluorofenil)-urea	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y 1-isocianato-4-fluorobenceno	383,9	
10					
15	13	345,49	1-ciclohexil-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) e isocianatociclohexano	345,3
20					
25	14	339,44	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-fenil-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) e isocianato-benceno	340,2
30					
35	15	353,47	1-bencil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) e isocianatometil-benceno	354,3
40					
45	16	353,47	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-otolil-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y 1-isocianato-2-metil-benceno	353,9
50					
55	17	353,47	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-mtolil-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y 1-isocianato-3-metil-benceno	354,3
60					
65					

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5	18	1-(2-cloro-fenil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y 1-isocianato-2-cloro-benceno	374,2
10				
15	19	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metilbencil)-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) e isocianato metil-4-metil-benceno	368,2
20				
25				
30	20	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenilciclopropil)-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y ((1R,2S)-2-isocianato-ciclopropil)-benceno	379,9
35				
40				
45	21	1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxifenil)-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y 1-isocianato-3-metoxi-benceno	370,3
50				
55	22	1-(4-fluoro-fenil)-3-[6-(4-isopropilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y fluorobenceno 1-isocianato-4-fluoro-benceno	358,2
60				
65				

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5 10	23 319,45	1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-propil-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) y 1-isocianato-propano	327,3
15 20	24 359,52	1-ciclohexil-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) e isocianatociclohexano	359,9
25 30	25 367,5	1-bencil-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) e isocianometil-benceno	368,2
35 40	26 367,5	1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-metil-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) y 1-isocianato-3-metil-benceno	368,2
45 50	27 367,5	1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-petil-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) y 1-isocianato-4-metil-benceno	368,2
55 60 65	28 387,91	1-(2-cloro-fenil)-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) y 1-isocianato-2-cloro-benceno	387,9

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5 10 15	29 381,52	1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) e isocianatometil-4-metil-benceno	382
20 25	30 393,53	1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) y ((1R,2S)-2-isocianato-ciclopropil)-benceno	393,9
30 35	31 383,53	1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) y 1-isocianato-3-metoxi-benceno	384,3
40 45 50	32 371,46	1-(4-fluoro-fenil)-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea	6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 8) y 1-isocianato-4-fluoro-benceno	371,4
55 60	33 313,42	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-diemetilamino-sulfonamida	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de dimetilaminosulfamilo	

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5 10 15	34 353,49	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de dimetilaminosulfamoilo	
20 25	35 327,45	N-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y cloruro de dimetilaminosulfamoilo	
30 35	36 316,45	[6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de ciclohexanocarbonilo	317,3
40 45	37 324,43	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-fenil-acetamida	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de fenilacetilo	325,4
50 55 60	38 342,42	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de (4-fluorofenil)-acetilo	343,2

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5 10 15	39 354,45	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de (3-metoxi-fenil)-acetilo	355,4
20 25	40 384,48	2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo	385,3
30 35	41 308,38	[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de 2-metoxi-etilo	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de 2-metoxietanol carbonilo	309,4
40 45	42 306,41	[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo	6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 2) y cloruro de carbonato de monoisobutilo	307,4
50 55 60	43 314,43	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de ciclopropanocarbonilo	315,2

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5 10	44 316,45	N-[6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-3-il]- butiramida	6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)-piridin- 3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de butirilo	317,3
15 20	45 328,46	[6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-3-il]-amida del ácido ciclobuta- nocarboxílico	6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)-piridin- 3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de ciclobu- tanocarbonilo	329,4
25 30	46 342,49	[6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-3-il]-amida del ácido ciclopen- tanocarboxílico	6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)-piridin- 3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de ciclo- pentanocarbonilo	343,4
35 40	47 344,5	N-[6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-3-il]-2- etil-butiramida	6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)-piridin- 3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de 2- etilbutirilo	345,3
45 50	48 356,51	[6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)- piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexa- nocarboxílico	6-(4-ciclopentil- piperazin-1-il)-piridin- 3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de ciclo- hexanocarbonilo	357,3

60

65

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5 10 15	49 385,9	2-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-nicotinamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de 2-cloronicotinoilo	386,3
20 25	50 364,49	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-fenil-acetamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de fenilacetilo	365,4
30 35	51 382,48	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(4-fluorofenil)-acetamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de (4-fluorofenil)-acetilo	383,3
40 45 50	52 394,52	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3-metoxifenil)-acetamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de (3-metoxi-fenil)-acetilo	395,3
55 60	53 424,54	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-acetamida	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y cloruro de (3,4-dimetoxi-fenil)-acetilo	425,3

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
5	318,42	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de etilo	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y carbonato de monoetilo	319,3
10				
15	348,45	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de 2-metoxi-etilo	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y carbonato de mono (2-metoxietilo)	349,4
20				
25	346,47	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo	6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 6) y carbonato de monoisobutilo	347,3
30				
35				
40	330,48	[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y cloruro de ciclohexanocarbonilo	331,3
45				
50	398,51	2-(3,4-dimetoxifenil)-N-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y cloruro de (3,4-dimetoxifenil)-acetilo	399,2
55				
60				

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
59	292,38	[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de etilo	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y carbonato de monoetilo	293,3
60	320,44	[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo	6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamina (intermediario 4) y carbonato de monoisobutilo	321,3

Intermediario 9

6-(4-Etil-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo

Una mezcla de 2 g (14 mmol) de 6-cloronicotinonitrilo (disponible comercialmente) y 0,88 g (7 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 20 ml de agua y 4 ml de DMF se calentó hasta 80°C. Durante 2 min., se añadió 1,98 g (17 mmol) de N-etilpiperazina y se agitó a 80°C durante 1 h. Se añadió 100 ml de una solución acuosa de Na₂CO₃ 1M y la mezcla se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 100 ml de salmuera cada vez y se secaron con MgSO₄. Tras la evaporación, el residuo se purificó con cromatografía rápida sobre Alox eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano para proporcionar 1,4 g (45%) del compuesto del título como cristales ligeramente amarillos. (m/e): 21702 (MH+; 100%).

Intermediario 10

C-[6-(4-Etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina

Una mezcla de 2 g (8 mmol) de 6-(4-etil-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo, 1,3 g de níquel Raney (B113Z, Degussa) en 25 ml metanol, 15 ml de acetato de etilo y 5 ml de amoníaco acuoso (ca. 25%) se trató con hidrógeno 1 bar a 30-35°C durante 4 h. La mezcla se filtró y el residuo se lavó tres veces con 20 ml de acetato de etilo cada uno y las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta secarse para proporcionar 1,83 g (97%) del compuesto del título como cristales blancos. (m/e): 261,1 (MH+; 100%).

Intermediario 11

6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo

Una mezcla de 2 g (14 mmol) de 6-cloronicotinonitrilo (disponible comercialmente) 2,45 g (16 mmol) de N-ciclopentilpiperazina (disponible comercialmente) y 1,86 g (14 mmol) de N,N-diisopropiletilamina en 5 ml de agua y 15 ml de DMF se calentó hasta 90°C durante 24 h. Tras la adición de 250 ml de solución acuosa de NaHCO₃ 1M, la mezcla se extrajo tres veces con 250 ml de acetato de etilo cada vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 150 ml de salmuera cada vez, se secaron y evaporaron hasta secarse. La recristalización a partir de acetato de etilo proporcionó un primer lote de 2,83 g de cristales blancos. Otro lote adicional se obtuvo del filtrado y en total se obtuvieron 3,14 g (85%) del compuesto del título como cristales blancos. (m/e): 257,1 (MH+; 100%).

ES 2 343 812 T3

Intermediario 12

C-[6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina

5 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de intermediario 10, C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina se sintetizó a partir de 6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo a través de hidrogenación sobre Níquel Raney. Se obtuvo 1,99 g (98%) del compuesto del título como cristales blancos. (m/e): 261,1 (MH+; 100%).

10

Ejemplo 61

N-[6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil] -butiramida

15 Una mezcla de 26 mg (0,1 mmol) de C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina, 20 mg (0,2 mmol) de trietilamina y 12 mg (0,11 mmol) de cloruro de butirilo en DCM se agitó a temperatura ambiente. Tras la evaporación se añadió acetonitrilo/DMF y la mezcla se sometió a purificación mediante HPLC preparativa sobre fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05% trietilamina). Las fracciones de producto combinado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 20,3 mg (61%) del compuesto del título. (m/e): 331,3

20

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de ejemplo 73 otros derivados de piridina se han sintetizado a partir de C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina y C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina y el reactivo correspondiente disponible comercialmente mencionado en la Tabla 2. Los Ejemplos se muestran en la tabla 2 y comprenden los Ejemplos N° 62 a 90.

25

(Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 343 812 T3

TABLA 2

5	N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
10	62	394,52	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxibenzamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de 3-metoxibenzoilo	395,3
15					
20	63	378,52	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenilacetamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de fenil-acetilo	379,4
25					
30	64	396,51	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluorofenil)-acetamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de (4-fluorofenil)-acetilo	397,4
35					
40	65	352,5	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de etanosulfonilo	353,3
50					
55	66	366,53	[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-1-sulfónico	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de propanosulfonilo	367,2
60					
65					

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
67	367,52	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de dimetilaminosulfamoilo	368,2
68	400,54	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de bencenosulfonilo	401,5
69	414,57	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de fenilmetanosulfonilo	415,4
70	449,02	C-(4-cloro-fenil)-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de 4-cloro-fenilmetanosulfonilo	449,3
71	418,53	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fluoro-bencenosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de 2-fluorobenceno-sulfonilo	419,3

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
72	418,53	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-fluorobencenosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo	419,3
73	418,53	N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluorobencenosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo	419,3
74	434,99	2-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de 2-clorobencenosulfonilo	435,3
75	434,99	4-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	C-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 12) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo	435,3
76	371,46	1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-fluorobencil)-urea	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y 1-fluoro-4-isocianatometil-benceno	372,3

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
77	354,45	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxi-benzamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 3-metoxibenzoilo	355,3
78	338,45	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenil-acetamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario cloruro de fenil-acetilo	339,2
79	356,44	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 4-fluoro-fenil acetilo	357,3
80	312,44	[6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de etano sulfonilo	313
81	326,46	[6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-1-sulfónico	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de propano sulfonilo	327,3

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
82	327,45	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-dimetilaminosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de dimetilaminosulfamoilo	328,2
83	360,48	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de bencenosulfonilo	361,3
84	374,51	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenilmetanosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de fenilmetanosulfonilo	375,4
85	408,95	C-(4-Cloro-fenil)-N-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 4-clorofenil-metanosulfonilo	409,3
86	378,47	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fluorobencenosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo	379,3

ES 2 343 812 T3

N°	PM	Nombre	Materiales de partida	MH+ enc.
87	378,47	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-fluoro-bencenosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo	379,3
88	378,47	N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo	379,3
89	394,92	2-cloro-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo	395,3
90	394,92	4-cloro-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida	C-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-metilamina (intermediario 10) y cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo	395,3

Ejemplo 91

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-metil-piperidina-1-carboxílico

Una mezcla de 29 mg (0,08 mmol) de [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de fenilo (obtenido a partir del intermediario 6 y clorofornato de fenilo) y 12 mg (0,12 mmol) de 4-metil-piperidina (disponible comercialmente) en 1ml de DCM y 0,1 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras la evaporación, el residuo se recogió en metanol/DMF y se sometió a purificación mediante HPLC preparativa sobre fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua (0,05% trietilamina). Las fracciones de producto combinado se evaporaron hasta secarse para proporcionar 13,6 mg (46%) del compuesto del título. (m/e): 372,3 (MH+; 100%).

ES 2 343 812 T3

Ejemplo 92

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico

- 5 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2,6-dimetil-piperidina-1-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 6 y 2,6-dimetil-piperidina (disponible comercialmente). (m/e): 372,3 (MH+; 100%).

10 Ejemplo 93

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico

- 15 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4-trifluorometil-piperidina-1-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 6 y 4-trifluorometilpiperidina (disponible comercialmente). (m/e): 426,3 (MH+; 100%).

Ejemplo 94

20

1-[6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo

- 25 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, el 1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilcarbamoil]-piperidina-4-carboxilato de etilo se sintetizó a partir del intermediario 6 y piperidina-4-carboxilato de etilo (disponible comercialmente). (m/e): 430,4 (MH+; 100%).

Ejemplo 95

30

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido octahidro-quinolina-1-carboxílico

- 35 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido octahidroquinolina-1-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 6 y 2,6-dimetil-piperidina (disponible comercialmente). (m/e): 412,5 (MH+; 100%).

Ejemplo 96

40

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido octahidro-isoquinolina-2-carboxílico

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido octahidro-isoquinolina-2-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 6 y octahidro-isoquinolina (disponible comercialmente). (m/e): 412,5 (MH+; 100%).

45

Ejemplo 97

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico

- 50 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-trifluorometil-pirrolidina-1-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 6 y 2-trifluorometilpirrolidina (disponible comercialmente). (m/e): 412,4 (MH+; 100%).

55 Ejemplo 98

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico

- 60 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-isopropil-pirrolidina-1-carboxílico se sintetizó a partir de intermediario 6 y 2-isopropil-pirrolidina (disponible comercialmente). (m/e): 386,3 (MH+; 100%).

65

ES 2 343 812 T3

Ejemplo 99

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

5 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 6 y 1,3-dihidro-isoindol (disponible comercialmente). (m/e): 392,2 (MH⁺; 100%).

10 Ejemplo 100

3-[6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-urea

15 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la 3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-isopropil-1-(2-metoxi-etil)-urea se sintetizó a partir del intermediario 6 e isopropil-2-metoxietilamina (disponible comercialmente). (m/e): 390,4 (MH⁺; 100%).

Ejemplo 101

20

[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido azepan-1-carboxílico

25 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido azepan-1-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 6 y azepina (disponible comercialmente). (m/e): 372,3 (MH⁺; 100%).

Ejemplo 102

30 *3-[6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-etil-1-fenil-urea*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la 3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-etil-1-fenil-urea se sintetizó a partir del intermediario 6 y etilfenilamina (disponible comercialmente). (m/e): 394,4 (MH⁺; 100%).

35

Ejemplo 103

40 *3-[6-(4-Ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea*

De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la 3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-1-(4-metoxi-fenil)-1-metil-urea se sintetizó a partir del intermediario 6 y (4-metoxi-fenil)-metilamina (disponible comercialmente). (m/e): 410,4 (MH⁺; 100%).

45

Ejemplo 104

[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

50 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 2 y 3,4-dihidro-2H-quinolina (disponible comercialmente). (m/e): 366,3 (MH⁺; 100%).

55 Ejemplo 105

[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico

60 De acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 91, la [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico se sintetizó a partir del intermediario 4 y 3,4-dihidro-2H-quinolina (disponible comercialmente). (m/e): 380,3 (MH⁺; 100%).

65

ES 2 343 812 T3

Ejemplo A

Los comprimidos recubiertos de película que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>	
Núcleo:		
Compuesto de fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de almidón sódico	12,5 mg	17,0 mg
Estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(Peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
 Película de recubrimiento:		
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,5 mg	7,0 mg
Polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de Hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

El ingrediente activo se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y la mezcla se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con glicolato de almidón sódico y estearato magnésico, y se comprime para proporcionar núcleos de 120 o 350 mg respectivamente. Los núcleos se lacan con una solución acuosa/suspensión de la película de recubrimiento anteriormente mencionada.

Ejemplo B

Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Compuesto de fórmula (I)	25,0 mg
Lactosa	150,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Talco	5,0 mg

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

ES 2 343 812 T3

Ejemplo C

Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

5	Compuesto de fórmula (I)	3,0 mg
	Gelatina	150,0 mg
10	Fenol	4,7 mg
	Carbonato sódico	para obtener un pH final
15		de 7
	Agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml
20		

Ejemplo D

Las cápsulas blandas de gelatina que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

Contenido de la Cápsula

30	Compuesto de fórmula (I)	5,0 mg
	Cera amarilla	8,0 mg
35	Aceite de semilla de soja hidrogenado	8,0 mg
	Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
40	Aceite de semilla de soja	110,0 mg
	Peso del contenido de la cápsula	165,0 mg

Cápsula de gelatina

45	Gelatina	75,0 mg
	Glicerol al 85%	32,0 mg
50	Karion 83	8,0 mg (mate- rial seco)
55	Dióxido de titanio	0,4 mg
	Amarillo Óxido de Hierro	1,1 mg

60 El ingrediente activo se disuelve en una mezcla de fusión del resto de ingredientes caliente, y la mezcla se introduce en cápsulas blandas de gelatina de la medida apropiada. Las cápsulas blandas de gelatina rellenas se tratan según los procedimientos habituales.

65

ES 2 343 812 T3

Ejemplo E

Los sobres que contienen los siguientes ingredientes pueden elaborarse de forma convencional:

5	Compuesto de fórmula (I)	50,0 mg
	Lactosa, polvo fino	1015,0 mg
10	Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
15	Carboximetilcelulosa sódica	14,0 mg
	Polivinilpirrolidona K30	10,0 mg
20	Estearato magnésico	10,0 mg
	Aditivos aromatizantes	1,0 mg

25 El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato magnésico y los aditivos aromatizantes, y se introduce en los sobres.

30

35

40

45

50

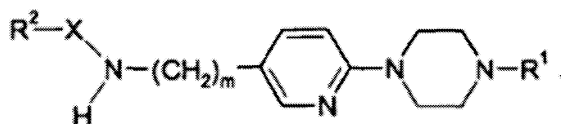
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuestos con la fórmula general



I

en los que

R¹ es alquilo-C₁-C₈ o cicloalquilo-C₃-C₇;

X es C(O) o SO₂;

m es 0 o 1;

R² se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₈, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, halógeno alquilo-C₁-C₈, hidroxialquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈-alquilo-C₁-C₈, cicloalquilo-C₃-C₇ no sustituido o cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquil-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₈, fenil alquilo-C₁-C₈ en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno alquilo-C₁-C₈, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno alquilo-C₁-C₈, y

-NR³R⁴,

o, en el caso que X sea C(O), R² puede también ser alcoxi-C₁-C₈ o alcoxi-C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈,

o, en el caso que m sea 1, R² puede también ser fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈,

R³ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₈;

R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₈, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, alcoxi-C₁-C₈-alquilo-C₁-C₈, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquil-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₈, fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈, y fenil- alquilo-C₁-C₈ en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈; o

y R⁴ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionado entre alquilo-C₁-C₈, alcoxi -C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈-carbonilo, oxo, halógeno y halógeno-alquilo, o estando condensado con un anillo cicloalquilo-C₅-C₆ o un anillo fenilo, estando dicho anillo cicloalquilo o anillo fenilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionado entre alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno y halógeno-alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la excepción de 2,2-dimetil-N-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-propionamida.

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

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en los que R¹ es etilo o isopropilo.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que m es 1.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que m es 0.

ES 2 343 812 T3

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en

5 alquilo-C₁-C₈, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, halógeno-alquilo-C₁-C₈, hidroxialquilo-C₁-C₈, alcoxi-alquilo-C₁-C₈, cicloalquilo-C₃-C₇ no sustituido o cicloalquilo-C₁-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquil-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₈, fenil-alquilo-C₁-C₈ en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈, piridilo no sustituido o piridilo mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈, y

10 -NR³R⁴,

o, en el caso que X sea C(O), R² puede también ser alcoxi-C₁-C₈ o alcoxi-C₁-C₈-alcoxi-C₁-C₈.

15 7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₈, cicloalquilo-C₃-C₇ y cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo.

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R² es fenil-alquilo-C₁-C₈ en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que R² es -NR³R⁴ y R³ y R⁴ son como se ha definido en la reivindicación 1.

25 10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o 9, en los que

R³ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₈;

30 R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₈, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquil-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₈, fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈, y fenil-alquilo-C₁-C₈ en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈; o

35 R³ y R⁴ junto al átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo heterocíclico sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionado entre alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, oxo, halógeno y halógeno-alquilo, o estando condensado con un anillo fenilo, estando dicho anillo fenilo no sustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos independientemente seleccionado entre alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno y halógeno-alquilo.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en los que R³ y R⁴ son alquilo-C₁-C₈.

45 12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁-C₈, alqueno-C₃-C₇, alquino-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇, cicloalquilo-C₃-C₇ sustituido por fenilo, cicloalquil-C₃-C₇-alquilo-C₁-C₈, fenilo no sustituido o fenilo mono- o di sustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈, y fenil-alquilo-C₁-C₈ en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈.

50 13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 9 o 10, en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es fenil-alquilo-C₁-C₈ en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈.

55 14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que m es 1 y R² es fenilo no sustituido o fenilo mono- o disustituido por alquilo-C₁-C₈, alcoxi-C₁-C₈, halógeno o halógeno-alquilo-C₁-C₈.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en los que X es SO₂.

60 16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en los que X es C(O).

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

65 18. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo que consiste en

1-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-propil-urea,

1-ciclohexil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,

ES 2 343 812 T3

- 1-bencil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-p-tolil-urea,
5 1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,
1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
10 1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-urea,
1-ciclohexil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-bencil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
15 1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,
1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,
1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-fluoro-fenil)-urea,
20 1-ciclohexil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-fenil-urea,
25 1-bencil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-o-tolil-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-m-tolil-urea,
30 1-(2-cloro-fenil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,
35 1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,
1-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
1-(4-fluoro-fenil)-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
40 1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-propil-urea,
1-ciclohexil-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
45 1-bencil-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-m-tolil-urea,
1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-p-tolil-urea,
50 1-(2-cloro-fenil)-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,
55 1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-((1R,2S)-2-fenil-ciclopropil)-urea,
1-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(3-metoxi-fenil)-urea,
1-(4-fluoro-fenil)-3-[6-(4-isobutil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
60 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,
65 N-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,
[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,

ES 2 343 812 T3

N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-fenil-acetamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
5 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida,
2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida,
[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de 2-metoxi-etilo,
10 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico,
15 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-butiramida,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclobutanocarboxílico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopentanocarboxílico,
20 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-etil-butiramida,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,
25 2-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-nicotinamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-fenil-acetamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
30 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-acetamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamida,
35 [6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de etilo,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de 2-metoxi-etilo,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo,
40 [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico,
2-(3,4-dimetoxi-fenil)-N-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-acetamida,
45 [6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de etilo,
[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-carbamato de isobutilo,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-butiramida,
50 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxi-benzamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenil-acetamida,
55 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico,
[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-1-sulfónico,
60 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
65 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida,
C-(4-cloro-fenil)-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida,

ES 2 343 812 T3

N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-fluoro-bencenosulfonamida,
5 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,
2-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
10 1-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-(4-fluoro-bencil)-urea,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxi-benzamida,
15 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenil-acetamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-(4-fluoro-fenil)-acetamida,
[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etanosulfónico,
20 [6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido propano-1-sulfónico,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-dimetilaminosulfonamida,
25 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida,
C-(4-cloro-fenil)-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida,
30 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fluoro-bencenosulfonamida,
N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-fluoro-bencenosulfonamida,
35 N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-4-fluoro-bencenosulfonamida,
2-cloro-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
4-cloro-N-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-bencenosulfonamida,
40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

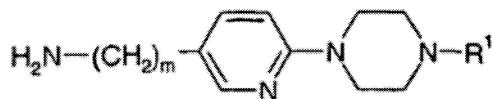
19. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados entre el grupo que consiste en
45 1-bencil-3-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
1-bencil-3-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
50 1-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-3-(4-metil-bencil)-urea,
1-bencil-3-[6-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-urea,
55 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-3-metoxi-benzamida,
60 N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-2-fenil-acetamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-dimetilaminosulfonamida,
N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-C-fenil-metanosulfonamida,
65 C-(4-cloro-fenil)-N-[6-(4-ciclopentil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilmetil]-metanosulfonamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 343 812 T3

20. Un proceso para la fabricación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, cuyo proceso comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

5



10

II

15

en el que R¹ y m son como se ha definido en la reivindicación 1,
con un cloruro de sulfonilo o cloruro de sulfamoilo de fórmula III

20

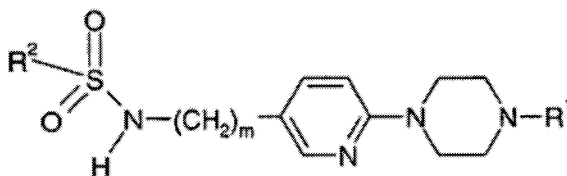


III

25

en el que R² es como se ha definido en la reivindicación 1,
para obtener un compuesto de fórmula I-A

30



35

I-A

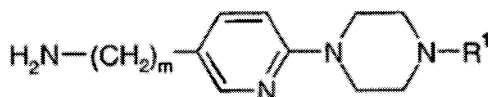
40

en el que R¹, R² y m son como se ha definido en la reivindicación 1, o

45

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

50

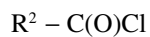


55

II

en el que R¹ y m son como se ha definido en la reivindicación 1,
con un cloruro de fórmula IV

60



IV

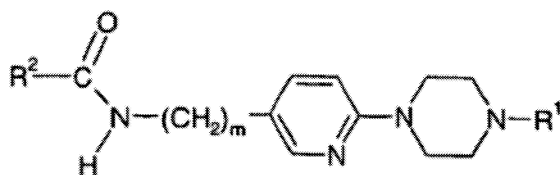
65

en el que R² es como se ha definido en la reivindicación 1,

ES 2 343 812 T3

para obtener un compuesto de fórmula I-B

5



10

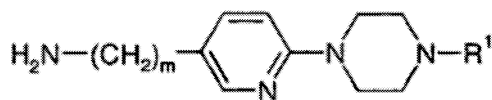
I-B

15

en el que R¹, R² y m son como se ha definido en la reivindicación 1, o

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II

20



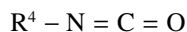
25

II

30

en el que R¹ y m son como se ha definido en la reivindicación 1,

con un isocianato de fórmula V



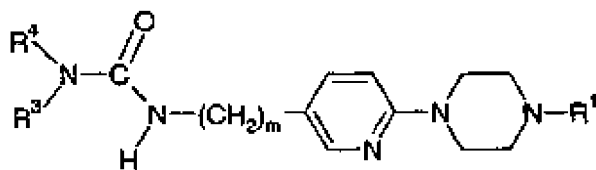
V

35

en el que R⁴ es como se ha definido en la reivindicación 1,

para obtener un compuesto de fórmula I-C

40



50

I-C

55

en el que R³ es hidrógeno y R¹, R⁴ y m son como se ha definido en la reivindicación 1, y si se desea, convertir el compuesto de fórmula I-A, I-B o I-C en una sal farmacéuticamente aceptable.

60

21. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 cuando se fabrican mediante un proceso de acuerdo con la reivindicación 20.

22. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un transportador y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

65

23. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 22 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3.

24. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

ES 2 343 812 T3

25. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3.

5 26. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están asociadas con la modulación de los receptores H3.

10 27. El uso de acuerdo con 26 para el tratamiento y/o prevención de la obesidad.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65