



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 298 253**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/44** (2006.01)

**C07D 211/22** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 211/26** (2006.01)

**A61K 31/445** (2006.01)

**A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01965225 .4**

86 Fecha de presentación : **29.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1317432**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.06.2003**

54 Título: **Derivados de piperidina para uso como inhibidores de 2,3-oxidoscualen-lanosterol ciclasa.**

30 Prioridad: **08.09.2000 EP 00119677**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

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

72 Inventor/es: **Ackermann, Jean;**  
**Aebi, Johannes;**  
**Chucholowski, Alexander;**  
**Dehmlow, Henrietta;**  
**Morand, Olivier;**  
**Wallabaum, Sabine y**  
**Weller, Thomas**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 298 253 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 2 298 253 T3

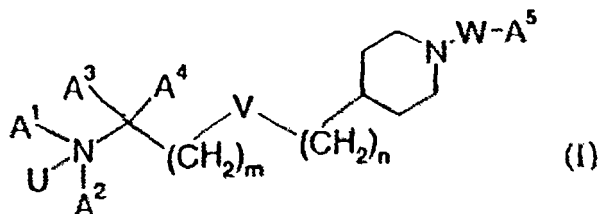
## DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina para uso como inhibidores de 2,3-oxidoscualen-lanosterol ciclasa.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperidina, a su fabricación y a su uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

10

15



20

donde

25 U es O a un par solo,

V es O,

m+n es ≤ 7,

30 W es CO o SO<sub>2</sub> con la condición que:

a) m sea 1 a 7

35 b) n sea 1 a 6

A<sup>1</sup> es H, alquilo inferior o alquenilo inferior,

40 A<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior o alcoxi inferior carbonilo,

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son hidrógeno o alquilo inferior, o

45 A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> están unidos entre sí para formar un anillo y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- o -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>- son alquilenos inferiores o alquilenos inferiores, opcionalmente sustituidos por R<sup>2</sup>, donde un grupo -CH<sub>2</sub>- de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- o -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>- puede ser reemplazado opcionalmente por NR<sup>3</sup>, S, u O,

50 A<sup>5</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido con halógeno; alquenilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, heteroarilo, o heteroarilo-alquilo inferior,

R<sup>2</sup> es alquilo inferior hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, o N(R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>),

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente uno del otro, son hidrógeno o alquilo inferior,

55 y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

La US 60342735 (A) describe aminas terciarias con actividad disminuidora del colesterol.

60 Los compuestos de la presente invención inhiben la 2,3-oxidoscualen-lanosterol ciclasa (EC 5.4.99.) que se requiere para la biosíntesis del colesterol, ergosterol y otros esteroides. Los factores de riesgo causales que promueven directamente el desarrollo de aterosclerosis coronaria y periférica incluyen el colesterol elevado de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), colesterol elevado de lipoproteína de alta densidad (HDL-C), hipertensión, tabaquismo y diabetes mellitus. Otros factores de riesgo sinérgicos incluyen concentraciones elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), partículas pequeñas, densas, de lipoproteína de baja densidad, lipoproteína (a) (Lp(a)), y homocisteína. 65 Los factores de riesgo por predisposición modifican los factores de riesgo causales o condicionales y afectan por lo tanto indirectamente la aterogénesis. Los factores de riesgo por predisposición son la obesidad, sedentarismo, antecedentes familiares de ECV prematura, y sexo masculino. La fuerte conexión entre la enfermedad cardíaca coronaria

(ECC) y altos niveles de LDL-C en plasma, y la ventaja terapéutica de disminuir los niveles elevados de LDL-C se han establecido fehacientemente (Gotto *et al.*, *Circulation* 81, 1990, 1721-1733; Stein *et al.*, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2, 1992, 113-156; Illingworth, *Med. Clin. North. Am.* 84, 2000, 23-42). Las placas ateroscleróticas ricas en colesterol, a veces inestables, resultan en la oclusión de los vasos sanguíneos produciendo isquemia o infarto. Los estudios relacionados con la profilaxis primaria han mostrado que una disminución de los niveles de LDL-C en plasma reduce la frecuencia de incidencia de ECC no fatal, mientras que la morbilidad global sigue igual. La disminución de niveles de LDL-C en plasma en pacientes con ECC preestablecida (intervención secundaria) reduce la mortalidad y morbilidad por ECC; el meta-análisis de diferentes estudios muestra que esta disminución es proporcionar a la reducción del LDL-C (Ross *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 159, 1999, 1793-1802).

La ventaja clínica de la disminución del colesterol es mayor para pacientes con ECC preestablecida que para personas asintomáticas con hipercolesterolemia. De acuerdo con pautas actuales, el tratamiento para la disminución del colesterol se recomienda a pacientes que han sobrevivido a un infarto de miocardio o pacientes que sufren de angina pectoris u otra enfermedad aterosclerótica, con un nivel de LDL-C objetivo de 100 mg/dl.

Las preparaciones tales como secuestrantes de ácido de la bilis, fibratos, ácido nicotínico, probucol, como así también estatinas o sea inhibidores de la HMG-Co-A reductasa tales como simvastatina y atorvastatina, se usan para terapias estándar habituales. Las mejores estatinas reducen el LDL-C en plasma en forma efectiva en al menos el 40%, y también los triglicéridos en plasma, un factor de riesgo sinérgico, pero no el LDL-C. Una combinación de estatina y fibrato demostró ser muy eficaz en la reducción del LDL-C y triglicéridos (Ellen y McPherson, *J. Cardiol.* 81, 1998, 60B-65B) pero sigue en duda la seguridad de dicha combinación (Shepherd, *Eur. Herat J.* 16, 1995, 5-13). Un solo fármaco con un perfil mixto que combinara la reducción efectiva tanto de LDL-C como de los triglicéridos proveería un beneficio clínico adicional para pacientes asintomáticos y sintomáticos.

En los humanos, las estatinas son bien toleradas a dosis estándar, pero las reducciones de intermediarios no esteroides en la vía de la síntesis del colesterol, tales como los isoprenoides y la coenzima Q, pueden estar asociadas con hechos clínicos adversos a dosis elevadas (Davignon *et al.*, *Can. J. Cardiol.* 8, 1992, 843-864; Pederson y Tobert, *Drug Safety* 14, 1996, 11-24).

Esto ha estimulado la búsqueda y desarrollo de compuestos que inhiban la biosíntesis del colesterol, pero que sean distales con respecto a la síntesis de estos intermediarios no esteroides importantes, 2,3-oxidoescualeno: lanosterol ciclase (OSC), una enzima microsomal, representa un objetivo único para un fármaco para la disminución del colesterol (Morand *et al.*, *J. Lipid Res.*, 38, 1997, 373-390; Mark *et al.*, *J. Lipid res.* 37, 1996, 148-158). La OSC está corriente abajo del farnesil-pirofosfato, más allá de la síntesis de los isoprenoides y la coenzima Q. En los hámsteres, dosis farmacológicamente activas de un inhibidor de OSC no mostraron efectos colaterales adversos, en contraste con la estatina que redujo la ingesta de alimento y el peso corporal, y aumentó la bilirrubina en plasma, peso del hígado y contenido de triglicéridos en hígado (Morand *et al.*, *J. Lipid res.*, 38, 1997, 373-390). Los compuestos descritos en la Solicitud de Patente Europea N° 636.367) que inhiben la OSC y disminuyen el colesterol total en plasma, pertenecen a estas sustancias.

La inhibición de OSC no desencadena la sobreexpresión de HMGR debido a un mecanismo regulador indirecto de realimentación negativa que involucra la producción de 24(5),25-epoxicolesterol (Peffley *et al.* *Biochem. Pharmacol.* 56, 1998, 439-449; Nelson *et al.*, *J. Biol. Chem.* 256, 1981, 1067-1068; Spencer *et al.*, *J. Biol. Chem.* 260, 1985, 13391-13394; Panini *et al.*, *J. Lipid Res.* 27, 1986, 1190-1204; Ness *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* 308, 1994, 420-425). Este mecanismo regulador de realimentación negativa es fundamental en el concepto de la inhibición de OSC debido a que (i) potencia sinérgicamente el efecto inhibidor primario con una regulación descendente indirecta de HMGR, y (ii) previene la acumulación masiva del monoóxidoescualeno precursor en el hígado. Además, se descubrió que el 24(S),25-epoxicolesterol era uno de los agonistas más potentes del receptor LXR (Janowski *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 1999, 266-271). Considerando que el 24(S),25-epoxicolesterol es un derivado de la inhibición de OSC, la hipótesis es que los inhibidores de OSC de la presente invención podrían también activar indirectamente las vías dependientes de LXR tales como (i) colesterol-7-alfa-hidroxilasa para aumentar el consumo de colesterol a través de la ruta del ácido de la bilis, (ii) expresión de proteínas AC con el potencial de estimular el transporte inverso del colesterol y aumentar los niveles de HDL-C en plasma (Venkateswaran *et al.*, *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 14700-14707; Costet *et al.*, *J. Biol. Chem.* Junio 2000, en prensa; Ordovas, *Nutr Rev* 58, 2000, 76-79, Schmitz y Kaminsky, *Front Biosci* 6, 2001, 0505-0514), y/o inhibir la absorción intestinal del colesterol (Mangelsdorf, XIIth International Symposium on Atherosclerosis, Estocolmo, Junio 1000). Además, se han formulado hipótesis sobre posibles interferencias entre el metabolismo ácido graso y colesterol mediado por LXR hepático (Tobin *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 14, 2000, 741-752).

Los presentes compuestos de fórmula (I) inhiben de OSC y por lo tanto inhiben también la biosíntesis del colesterol, ergosterol y otros esteroides y reducir los niveles de colesterol en plasma. Por lo tanto, pueden ser usados en la terapia y profilaxis de la hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis y enfermedades vasculares en general. Además, pueden ser usados también en la terapia y/o prevención de micosis, infecciones parasitarias, cálculos biliares, desórdenes colestáticos hepáticos, tumores y desórdenes hiperproliferativos, p. ej. desórdenes hiperproliferativos de la piel y vasculares. Además, se ha descubierto inesperadamente que los compuestos de la presente invención pueden ser también de uso terapéutico para mejorar la tolerancia a la glucosa y/o prevenir diversas enfermedades relacionadas tal como la diabetes. Los compuestos de la presente invención exhiben además mejores propiedades farmacológicas en comparación con compuestos conocidos.

## ES 2 298 253 T3

Salvo indicación en contrario, se brindan las siguientes definiciones para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos usados para describir esta invención.

5 En esta memoria, el término “inferior” se usa para referirse a un grupo consistente en uno a siete, preferentemente uno a cuatro átomos de carbono.

El término “par solo” se refiere a un par de electrones sin ligar, en particular al par de electrones no ligado de un átomo de nitrógeno en, p. ej., una amina.

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

El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical de hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena recta o ramificada de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente uno a dieciséis átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos p. ej. con halógeno, particularmente con flúor o cloro, hidroxilo, alcoxi inferior, p. ej. metoxi o etoxi, y/o alcoxi inferior-carbonilo, p. ej. acetoxi.

El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical alquilo monovalente de cadena recta o ramificada con entre uno y siete átomos de carbono, preferentemente uno a cuatro átomos de carbono. El término se ilustra adicionalmente por radicales tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Un grupo de alquilo inferior puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se ha descrito antes en conexión con el término “alquilo”.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical carbocíclico monovalente con entre 3 y 10 átomos de carbono, preferentemente entre 3 y 6 átomos de carbono. El cicloalquilo en el cual uno o más grupos  $-CH_2-$  es reemplazado por O, S, NH o N(alquilo inferior) se denomina “heterocicloalquilo”.

El término “alcoxi” se refiere al grupo  $R'-O-$ , donde  $R'$  es un alquilo. El término “alcoxi inferior” se refiere al grupo  $R'-O-$ , donde  $R'$  es un alquilo inferior. El término “tio-alcoxi” se refiere al grupo  $R'-S-$ , donde  $R'$  es un alquilo. El término “tio-alcoxi inferior” se refiere al grupo  $R'-O-$ , donde  $R'$  es un alquilo inferior.

El término “alquenilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 20, preferentemente hasta 16 átomos de carbono. El término “alquenilo inferior” se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7, preferentemente hasta 4, átomos de carbono, tal como p. ej., 2-propenilo. Un grupo alquenilo o alquenilo inferior puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se describe previamente en conexión con el término “alquilo”.

El término “alquinilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un enlace triple y hasta 20, preferentemente hasta 16 átomos de carbono. El término “alquinilo inferior” se refiere a un residuo de hidrocarburo de cadena recta o ramificada que comprende un enlace triple y hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, tal como p. ej., 2-propinilo. Un grupo alquinilo o alquinilo inferior puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se describe previamente en conexión con el término “alquilo”.

El término “alquilenilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena recta o ramificada que tiene entre 1 y 20 átomos de carbono, preferentemente entre 1 y 16 átomos de carbono. El término “alquilenilo inferior” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado divalente de cadena recta o ramificada que tiene entre 1 y 7 átomos de carbono, preferentemente entre 3 y 6 átomos de carbono. Un grupo alquilenilo o alquilenilo inferior puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se describe previamente en conexión con el término “alquilo”.

El término “alquenileno” se refiere a un grupo de hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 20 átomos de carbono, preferentemente hasta 16 átomos de carbono. El término “alquenileno inferior” se refiere a un grupo de hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada que comprende un enlace olefínico y hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 6 átomos de carbono. Un grupo alquilenilo o alquilenilo inferior puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se describe previamente en conexión con el término “alquilo”.

El término “arilo” se refiere al grupo fenilo o naftilo que puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo que consiste en alquilo inferior, dioxo-alquilenilo inferior (formando p. ej. un grupo benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, ciano,  $CF_3$ ,  $NH_2$ ,  $N(\text{alquilo inferior})_2$ , aminocarbonilo, carboxi, nitro, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, arilo o ariloxi. Los sustituyentes preferidos son alquilo inferior, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilo inferior carbonilo, alcoxi-carbonilo inferior, flúor, cloro, bromo, CN,  $CF_3$ , y/o dioxo-alquilenilo inferior. Los sustituyentes más preferidos son flúor, cloro, bromo y  $CF_3$ .

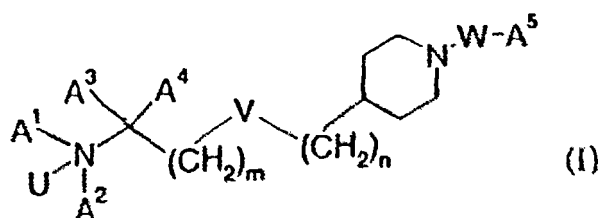
## ES 2 298 253 T3

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que puede comprender 1, 2 ó 3 átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre tales como furilo, piridilo, 1,2-, 1,3- y 1,4-diazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo o pirrolilo. El término "heteroarilo" se refiere además a grupos aromáticos bicíclicos que comprenden dos anillos de 5 ó 6 miembros, donde uno o ambos anillos pueden contener 1, 2 ó 3 átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, tales como, p. ej., indol o quinolina, o grupos aromáticos bicíclicos tales como p. ej., indolinilo. Un grupo heteroarilo puede tener opcionalmente un patrón de sustitución como se describe previamente en conexión con el término "arilo".

El término "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos. Las sales preferidas son formiatos, clorhidratos y bromhidratos.

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca ésteres de los compuestos de fórmula (I) en los que los grupos hidroxilo se han convertido a los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares, que no son tóxicos para los órganos vivos.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



donde

U es O o un par solo,

V es O,

m+n es  $\leq 7$ ,

W es CO, o SO<sub>2</sub>, con la condición de que:

a) m es 1 a 7,

b) n es 1 a 6,

A<sup>1</sup> es H, alquilo inferior o alquenilo inferior,

A<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alquilo inferior opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior o alcoxi inferior carbonilo,

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son hidrógeno o alquilo inferior, o

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> están unidos entre sí para formar un anillo.

y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- o -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>- son alquilenilo inferior o alquenileno inferior, opcionalmente sustituidos por R<sup>2</sup>, donde un grupo -CH<sub>2</sub>- de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- o -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>- puede ser reemplazado opcionalmente por NR<sup>3</sup>, S u O,

A<sup>5</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno; alquenilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, arilo, arilo-alquilo inferior, heteroarilo, o heteroarilo-alquilo inferior,

R<sup>2</sup> es alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior o N(R<sup>4</sup>,R<sup>5</sup>),

## ES 2 298 253 T3

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente uno del otro, son hidrógeno o alquilo inferior, y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

5 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. Otras formas de realización se refieren a compuestos de fórmula (I) donde U es un par solo o a compuestos de fórmula (I) donde U es O.

De los compuestos de la presente invención, se prefieren aquellos e los que W es CO. Los compuestos en los que W es SO<sub>2</sub> también se prefieren.

10 Se prefieren los compuestos de la presente invención en los que n es 1 a 2, se prefieren particularmente. Otra forma de realización preferida se refiere a compuestos como los arriba descritos, donde m es 1 a 5.

15 Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los que A<sup>1</sup> representa metilo, etilo, o 2-propenilo. Otro grupo de compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los que A<sup>2</sup> representa metilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 2-propenilo, 2-propinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropil-metileno; o etilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi o etoxicarbonilo, prefiriéndose especialmente aquellos compuestos en los que A<sup>2</sup> representa n-propilo, 2-hidroxi-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-propenilo o ciclopropilo.

20 Los compuestos de fórmula (I), donde A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están ligados entre sí para formar un anillo y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es alquileo inferior o alquilenilo inferior, opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, donde un grupo -CH<sub>2</sub>- de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- puede ser opcionalmente reemplazado por NR<sup>3</sup>, S u O, donde R<sup>2</sup> es alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior o N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, y R<sup>3</sup> es alquilo inferior también se prefieren, prefiriéndose particularmente aquellos compuestos en los que dicho sustituyente opcional es metilo, hidroxilo, 2-hidroxietilo, o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> es metilo. En los compuestos en los que A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están unidos entre sí para formar un anillo, dicho anillo es preferentemente un anillo de 4, 5 ó 6 miembros tal como, por ejemplo, piperidinilo o pirrolidinilo.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde A<sup>3</sup> y/o A<sup>4</sup> representan hidrógeno.

30 Los compuestos de fórmula (I), donde A<sup>5</sup> como se define previamente no es heteroarilo o donde A<sup>5</sup> es alquilo inferior opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo consistente en flúor y cloro; alquilenilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, naftilo, furil-metileno; o fenilo, bencilo o fenil-etileno, opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo inferior, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilo inferior-carbonilo, alcoxi inferior-carbonilo y dióxido-alquilenilo inferior son otras formas de realización preferidas de la presente invención, prefiriéndose más aquellos compuestos en los que A<sup>5</sup> es alquilo inferior, cicloalquilo-alquilo inferior; o fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo consistente en flúor, cloro, bromo y CF<sub>3</sub>, y prefiriéndose especialmente aquellos compuestos en los que A<sup>5</sup> es n-butilo, i-butilo ciclohexil-metileno, fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo o 4-cloro-bencilo. Los sustituyentes opcionales arriba mencionados están unidos a dichos anillos fenilo o al anillo fenilo en dicho grupo bencilo.

Los compuestos preferidos de fórmula general (I) son aquellos seleccionados dentro del grupo consistente en:

- 45 1-(4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona,  
2-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-etil)-piperidin-1-il]-etanona,  
50 (4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,  
(4-cloro-fenil)-[4-(2-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-etil)-piperidin-1-il]-metanona,  
55 1-(4-{2-[2-(alil-metil-amino)-etoxi]-etil}-piperidin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona,  
2-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}-etil)-piperidin-1-il]-etanona,  
(4-{2-[2-(alil-metil-amino)-etoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,  
60 (4-cloro-fenil)-[4-(2-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-etoxi}-etil)-piperidin-1-il]-metanona,  
1-(4-{2-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-etil}-piperidin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona,  
2-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-etil)-piperidin-1-il]-etanona,  
65 (4-{2-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,  
(4-cloro-fenil)-[4-(2-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-etil)-piperidin-1-il]-metanona,

## ES 2 298 253 T3

2-(4-cloro-fenil)-1-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-piperidin-1-il)-etanona,

1-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-piperidin-1-il}-2-(4-cloro-fenil)-etanona,

5 {4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-piperidin-1-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,

(4-cloro-fenil)-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoximetil}-piperidin-1-il)-metanona,

10 1-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]-piperidin-1-il}-2-(4-cloro-fenil)-etanona,

2-(4-cloro-fenil)-1-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoximetil}-piperidin-1-il)-etanona,

{4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]-piperidin-1-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,

15 (4-cloro-fenil)-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoximetil}-piperidin-1-il)-metanona,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula general (I) son aquellos seleccionados dentro del grupo  
20 consistente en:

1-(4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona,

25 (4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,

(4-{2-[2-(alil-metil-amino)-etoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,

{4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-piperidin-1-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,

30 {4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]-piperidin-1-il}-(4-cloro-fenil)-metanona,

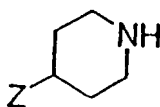
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma  
35 de enantiómeros ópticamente puros o racematos. La invención abarca todas estas formas.

Se apreciará que los compuestos de fórmula (I) pueden derivarse en grupos funcionales para proveer derivados  
capaces de volver a convertirse al compuesto madre *in vivo*.

40 La presente invención se refiere también a un procedimiento para la fabricación de compuestos como se describe  
previamente, procedimiento que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)

45



(II)

50

donde z es (A<sup>1</sup>,A<sup>2</sup>)N-C(A<sup>3</sup>,A<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, X-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, donde X  
es cloro, bromo, yodo, metansulfonilo o toluensulfonilo, y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup> y m y n son como se define previamente,

55 con ClSO<sub>2</sub>-A<sup>5</sup>, ClCOO-A<sup>5</sup>, ClCSO-A<sup>5</sup>, OCN-A<sup>5</sup>, HOOC-A<sup>5</sup>, o ClSO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>-A<sup>5</sup>, donde A<sup>5</sup> es como se define previamente.

La invención se refiere además a compuestos de fórmula (I) como se define anteriormente, cuando se fabrican de  
60 acuerdo con un procedimiento como se define previamente.

Como se describe más arriba, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden ser usados para el  
tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arte-  
riosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones parasitarias y cálculos biliares, y el tratamiento y/o profi-  
65 laxis de la tolerancia insuficiente a la glucosa, diabetes, tumores y/o desórdenes hiperproliferativos, preferentemente  
para el tratamiento y/o profilaxis de la hipercolesterolemia y/o hiperlipemia. La piel hiper-proliferativa y desórdenes  
vasculares se consideran particularmente desórdenes hiperproliferativos.

## ES 2 298 253 T3

La invención se refiere por lo tanto a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto tal como el que se define previamente y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 Además, la invención se refiere a compuestos tales como los definidos previamente para su empleo como sustancias terapéuticamente activas, particularmente como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones parasitarias, cálculos biliares, tumores y/o desórdenes hiperproliferativos, y/o el tratamiento y/o la profilaxis de la tolerancia insuficiente a la glucosa y diabetes, preferentemente para el tratamiento y/o profilaxis de la hipercolesterolemia y/o la hiperlipemia.

10 La invención se refiere además al uso de compuestos como los definidos previamente para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones parasitarias, cálculos biliares, tumores y/o desórdenes hiperproliferativos, y/o el tratamiento y/o la profilaxis de la tolerancia insuficiente a la glucosa y diabetes, preferentemente para el tratamiento y/o profilaxis de la hipercolesterolemia y/o la hiperlipemia.

15 Además, la invención se refiere al uso de compuestos como se define previamente para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas con la OSC tales como hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones parasitarias, cálculos biliares, tumores y/o desórdenes hiperproliferativos, y/o el tratamiento y/o la profilaxis de la tolerancia insuficiente a la glucosa y diabetes, preferentemente para el tratamiento y/o profilaxis de la hipercolesterolemia y/o la hiperlipemia. Dichos medicamentos comprenden un compuesto como se define previamente.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse mediante los métodos que se explican más abajo, mediante los métodos dados en los ejemplos, o mediante métodos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para los pasos de reacción individuales son conocidas por los especialistas. Los materiales de partida se consiguen en el comercio o pueden ser preparados mediante métodos análogos a los de los ejemplos o mediante métodos conocidos en la técnica.

30

(Esquema pasa a página siguiente)

35

40

45

50

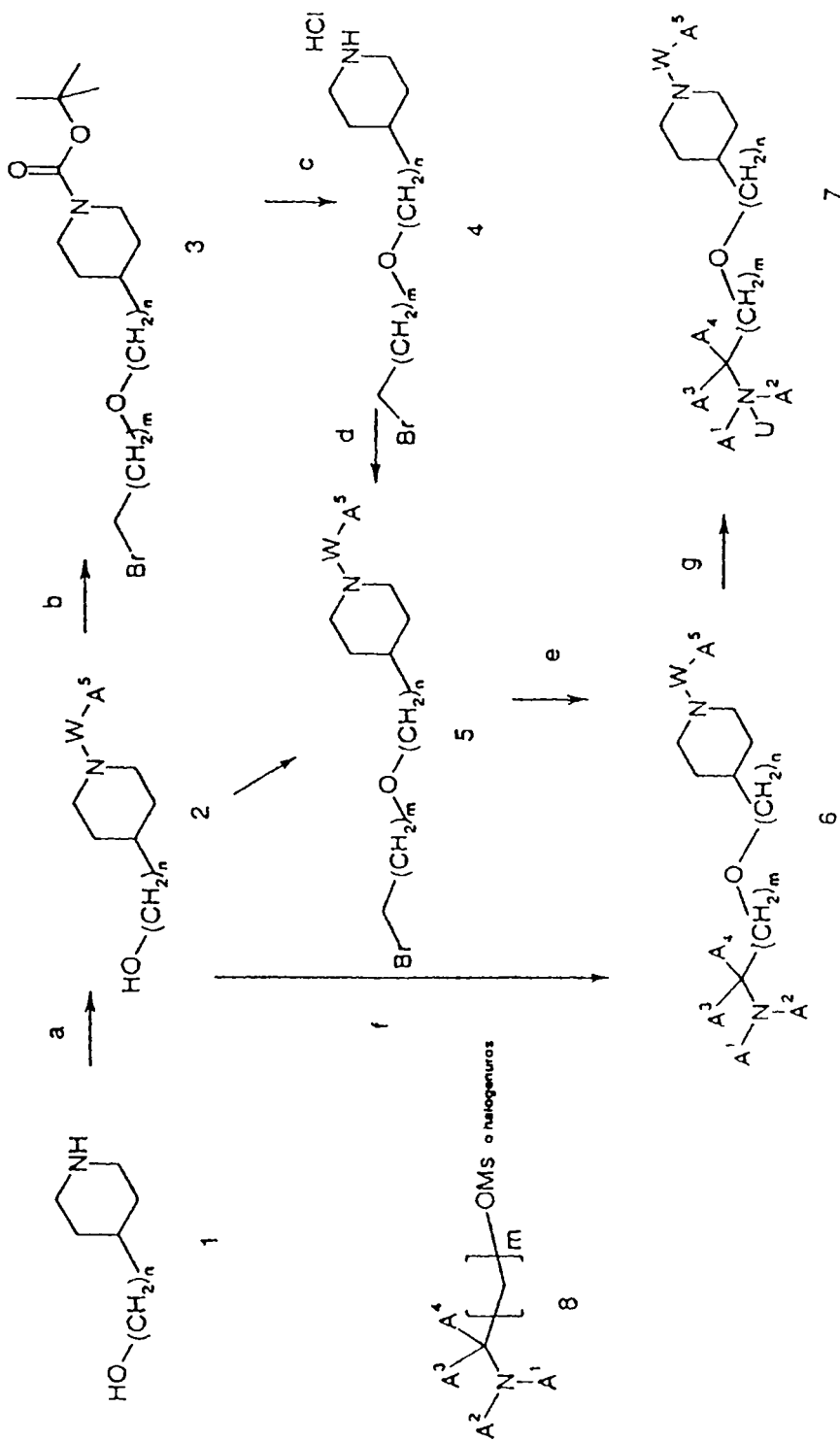
55

60

65

Esquema 1

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



## ES 2 298 253 T3

### Esquema 1

En el Esquema 1 se muestra un resumen de la síntesis de los compuestos de la presente invención. La hidroxipiperidina o hidroxialquilpiperidina 1 es p. ej. N-BOC-protegida (paso a) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con di-tert-butil dicarbonato a la TA o se hace reaccionar con un  $\text{WA}^5$  activado (véase más abajo). La O-alkilación del derivado de piperidieno 2 (paso b) en DMF con NaH como base y dihaloalcano (el halógeno se representa aquí como bromo, pero también puede ser Cl, I, mesilato o tosilato) a  $0^\circ\text{C}$  a la TA rinde halogenuro 3 ó 5. Para alcanos más cortos ( $\text{C}_2$ - y  $\text{C}_3$ -alcanos) el método de elección es la generación *in situ* del triflato de haloalcano (del correspondiente halo alcohol con anhídrido trifluorometansulfónico/2,6-di-tert-butilpiridina en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as  $0^\circ\text{C}$ ). Este triflato de haloalcano se hace reaccionar seguidamente con alcohol 2 con 2,6-di-tert-butilpiridina como base en nitrometano a  $60^\circ\text{C}$  para dar bromuro 3 ó 5 [siguiendo un procedimiento de Belostotskii, Anatoly M.; Hassner, Alfred. Synthetic methods. 41. Etherification of hydroxysteroids via triflates. Tetrahedron Lett. 81994), 35(28), 5075-6].

La Boc desprotección para 2 ( $\text{W A}^5=\text{BOC}$ ) (paso c), p. ej., en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a TA con 4N HCl en dioxano rinde clorhidrato 4. Este bloque de construcción se transforma luego al intermediario 5 mediante uno de los siguientes procedimientos:

1) La sulfonilación del compuesto 4 se realiza en dioxano con base de Hüenig y un cloruro de sulfonilo durante la noche a TA para dar la sulfonamida 5.

2) El compuesto 4 puede ser hecho reaccionar con  $\text{A}^5\text{OCOCl}$ /base de Hüenig en dioxano o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o por reacción de  $\text{A}^5\text{OH}/\text{Cl}_3\text{COCl}$ /quinolina (formación del cloroformato) seguido por reacción con el compuesto 4 y base de Hüenig para dar el carbamato correspondiente.

3) El compuesto 4 puede reaccionar con  $\text{A}^5\text{OCSCl}$  en dioxano para dar el tiocarbamato correspondiente.

4) El compuesto 4 puede reaccionar con un isocianato en dioxano a la temperatura ambiente para dar la correspondiente urea.

5) El compuesto 4 puede reaccionar con un isotiocianato a la temperatura ambiente para dar la tiourea correspondiente.

6) El compuesto 4 puede reaccionar con  $\text{A}^5\text{COCl}$ /base de Hüenig en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o con  $\text{A}^5\text{COOH}/\text{EDCI}/\text{DMAP}$  (formación de anhídrido y subsiguiente adición de la amina,  $-10^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente) o como alternativa con  $\text{A}^5\text{COOH}/\text{EDCI}/\text{DMAP}$  o  $\text{A}^5\text{COOH}$ /base de Hüenig/ $\text{EDCI}/\text{HOBT}$  en DMF, dioxano o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a la temperatura ambiente para dar la amida correspondiente.

7) El compuesto 4 puede reaccionar con un cloruro de sulfamoilo en dioxano en presencia de un exceso de trietanolamina para dar la correspondiente sulfamida 5. Los cloruros de sulfamoilo se sintetizaron a partir de  $\text{A}^5\text{NH}_2$  y ácido clorsulfónico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente seguido por reacción con  $\text{PCl}_5$  en tolueno a  $75^\circ\text{C}$ . Alternativamente, los cloruros de sulfamoilo pueden ser sintetizados en acetonitrilo con  $\text{A}^5\text{NH}_2$  y cloruro de sulfurilo a  $0^\circ\text{C}$  a  $65^\circ\text{C}$ .

Estos compuestos 5 se convierten luego (paso e) a la amina 6 en DMA a la TA o MeOH a la TA a  $50$ - $70^\circ\text{C}$  con un exceso de la correspondiente amina  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NH}$  o en acetona con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a  $65^\circ\text{C}$ .

Finalmente, el patrón de sustitución para  $\text{A}^5$  puede ser manipulado: p. ej. hidrólisis de un grupo N-acetilo a un  $\text{NH}_2$ .

Alternativamente, el mesilato o halogenuro 8 del grupo  $\text{A}^1\text{A}^2\text{NC}(\text{A}^3\text{A}^4)-(\text{CH}_2)$  pueden ser sintetizados por métodos conocidos y ligados al bloque de construcción 2 (NaH en DMF), para rendir directamente amina 6 (paso f). Si  $\text{WA}^5$  es un grupo protector, la protección se describe antes, seguido por la reacción con un  $\text{WA}^5$  (véase más arriba) y la reacción con 8 rinde la amina deseada (paso f).

Las aminas 6 pueden ser opcionalmente convertidas a una sal o el N-óxido 7 (el compuesto 6 se hizo reaccionar con una mezcla de aducto de urea peróxido hidrogenado y anhídrido ftálico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a la TA, paso g).

Se llevaron a cabo las siguientes pruebas con el fin de determinar la actividad de los compuestos de fórmula I y sus sales.

#### *Inhibición de 2,3-oxidoescualeno-lanosterol ciclase (OSC) microsomal en hígado humano*

Se prepararon microsomas de hígado de un voluntario sano a tampón de fosfato de sodio (pH 7,4). Se midió la actividad de la OSC en el mismo tampón, que también contenía 1 mM de EDTA y 1 mM de ditiotreitol. Los microsomas se diluyeron a 0,8 mg/ml de proteína en tampón fosfato frío. Se diluyó [ $^{14}\text{C}$ ]R,S-monooxidoescualeno seco (MOS, 12,8 mCi/mmol) a 20 nCi/ $\mu\text{l}$  con etanol y se mezcló con tampón fosfato-1% BSA (albúmina de suero bovino). Una solución stock de 1 mM de sustancia de prueba en DMSO se diluyó a la concentración deseada con tampón fosfato -1% BSA. Se mezclaron 40  $\mu\text{l}$  de microsomas con 20  $\mu\text{l}$  de la solución de la sustancia de prueba y la

## ES 2 298 253 T3

reacción comenzó seguidamente con 20  $\mu\text{l}$  de la solución [ $^{14}\text{C}$ ]R,S-MOS. Las condiciones finales fueron: 0,4 mg/ml de proteínas microsomales y 30  $\mu\text{l}$  de [ $^{14}\text{C}$ ]R,S-MOS en tampón fosfato, pH 7,4, que contenía 0,5% albúmina, DMSO < 0,1% y etanol <2%, en un volumen total de 80  $\mu\text{l}$ .

5        Luego de 1 hora a 37°C la reacción se interrumpió mediante el agregado de 0,6 ml de 10% KOH-metanol, 0,7 ml de agua y 0,1 ml de hexano:éter (1:1, v/v) que contenía 25  $\mu\text{g}$  de MOS no radioactivo y 25  $\mu\text{g}$  de lanosterol como portadores. Luego de agitar, se agregó 1 ml de hexano:éter (1:1, v/v) a cada tubo de ensayo, se volvieron a agitar estos y a continuación se centrifugaron. La fase superior se transfirió a un tubo de ensayo de vidrio, la fase inferior se volvió a extraer con hexano:éter y se combinó con el primer extracto. El extracto total se evaporó a sequedad  
10 con nitrógeno, el residuo se suspendió en 50  $\mu\text{l}$  de hexano:éter y se aplicó a una placa en gel de sílice. Se realizó la separación cromatográfica en hexano:éter (1:1, v/v) como eluyente. Los valores Rf para el sustrato MOS y el producto de lanosterol fueron de 0,91 y, respectivamente, 0,54. Luego de sacar, se observaron MOS radioactivo y lanosterol en la placa de gel de sílice. La reacción entre MOS y lanosterol se determinó a partir de las bandas radioactivas a los fines de determinar el rendimiento de la reacción y la inhibición de OSC.

15        La prueba se llevó a cabo por un lado con una concentración constante de la sustancia de prueba de 100 nM y se calculó la inhibición de OSC porcentual contra controles. Los compuestos más preferidos de la presente invención exhiben inhibiciones de más del 50%. Además, la prueba se realizó con diferentes concentraciones de la sustancia de prueba y seguidamente se calculó el valor IC<sub>50</sub>, o sea, la concentración requerida para reducir la conversión de MOS en lanosterol al 50% del valor de control. Los compuestos preferidos de la presente invención exhiben valores IC<sub>50</sub> de 1 nM a 10  $\mu\text{M}$ , preferentemente de 1-100 nM.

20        Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden ser usados como medicamentos, p. ej. en forma de preparados farmacéuticos para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden ser administrados, por ejemplo, en forma peroral, p. ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, p. ej. en forma de supositorios, parenteralmente, p. ej. en forma de soluciones para inyección o soluciones para infusión, o tópicamente, p. ej. en forma de pomadas, cremas o aceites.

30        La producción de las preparaciones farmacéuticas puede ser efectuada en forma que será familiar para el especialista al transformar los compuestos de fórmula I descritos y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, para la administración galénica junto con vehículos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles sólidos o líquidos y, si se desea, con adyuvantes farmacéuticos usuales.

35        Los vehículos adecuados no son sólo materiales inorgánicos, sino también orgánicos. Así, por ejemplo, pueden usarse lactosa, almidón de maíz o sus derivados, talco, ácido esteárico o sus sales como materiales vehículo para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los vehículos adecuados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semisólidos y líquidos (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, sin embargo, no se requiere vehículo alguno en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar inversa y similares. Los vehículos adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas y polioles semilíquidos o líquidos. Los vehículos adecuados para preparaciones  
40 tópicas son glicéridos, glicéridos semisintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles y derivados de celulosa.

45        Se consideran como adyuvantes farmacéuticos los acostumbrados estabilizadores, conservantes, agentes humectantes y emulsificadores, agentes mejoradores de la densidad, agentes mejoradores del sabor, sales para variar la presión osmótica, sustancias buffer, solubilizantes colorantes y agentes enmascarantes y antioxidantes.

50        La dosificación de los compuestos de fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y la condición individual del paciente y el modo de administración y, por supuesto, se adaptará a los requerimientos individuales en cada caso en particular. En el caso de pacientes adultos, se considera una dosis diaria de alrededor de 1 mg a 1.000 mg, especialmente de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, para la prevención y control de infecciones tóxicas y sistémicas de hongos patógenos. Para la reducción del colesterol y la insuficiencia de la tolerancia a la glucosa y diabetes, la dosis diaria está convenientemente comprendida entre 1 y 1.000 g, preferentemente entre 10 y 100 mg, para pacientes adultos. Dependiendo de la dosis, es conveniente administrar la dosis diaria en varias dosis unitarias.

60        Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente alrededor de 1-500 mg, preferentemente 10-100 mg de un compuesto de fórmula I.

65        Los siguientes Ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo, no es su objetivo limitar la presente invención.

## ES 2 298 253 T3

### Ejemplos

#### Abreviaturas

5 AcOH = ácido acético, EtOAc = etilacetato, EtOH = etanol, THF = tetrahidrofurano, Et<sub>2</sub>O = dietiléter, MeOH = metanol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = diclorometano, BOC = t-butiloxycarbonilo, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno(1,5-5), DEAD = dietilazodicarboxilato, DMA = N,N-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMPU = 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2(1H)-pirimidinona, EDCI = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato, Et<sub>3</sub>N = trietilamina, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, n-BuLi = n-butil-litio, PdCb(dppf) = (1,1'-bis(dienilfosfino)ferroceno)-dicloro-paladio (II)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> = tetrakis (trifenil-fosfina)paladio, iPr<sub>2</sub>NEt = DIPEA = base de Huenig = N-etildiisopropilamina, TFA = ácido trifluoroacético.

#### Observaciones generales

15 Todas las reacciones se realizaron bajo argón.

La purificación de las aminas finales por HPLC preparativo [p. ej. RP-18, acetonitrilo (0,1% HCOOH)/agua (0,1% HCOOH), 10% a 5% acetonitrilo] dio mezclas del correspondiente amino formiato y el correspondiente halogenuro que se usó en la reacción. La rebeldía no siempre se determinó, la pureza de las sales amino finales fue de >80 después de LC-MS.

#### Ejemplo 1 de referencia

25 1.1

A una solución de 3 g (29,66 mmol) de 4-hidroxipiperidina en 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le agregaron 7,12 g (32,6 mmol) de di-tert-butil dicarbonato. La solución se agitó a la TA durante 2 horas, se diluyó con Et<sub>2</sub>O y la fase orgánica se lavó con 1N HCl y agua. La fase orgánica se concentró *in vacuo* para dar 6,47 g (95%) de 4-hidroxi-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butiléster.

1.2a

35 A una solución de 10 g (49,7 mmol) de 4-hidroxi-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butiléster y 18 ml (149 mmol) de 1,4-dibromobutano en 100 ml de DMF se le agregaron con enfriamiento con hielo a 0°C, 3,25 g (74,53 mmol) de NaH (57% en aceite). Luego de agitar durante 2 horas a la TA, se agregaron cuidadosamente 140 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl sat. La mezcla de reacción se diluyó con Et<sub>2</sub>O y se lavó con agua. La capa orgánica se concentró *in vacuo* y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano 1:2 para rendir 2,47 g (15%) 4-(4-bromo-butoxi)-piperidín-1-ácido carboxílico tert-butil éster limpio, MS: 336 (M<sup>+</sup>).

1.2b

45 A una solución enfriada con hielo de 4,85 ml (55,73 mmol) de 3-bromo-1-propanol y 13,45 ml (59,9 mmol) de 2,6-di-tert-butilpiridina en 45 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le agregó a 0°C 9,66 ml (58,5 mmol) de anhídrido trifluorometansulfónico. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 0°C y luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en 30 ml de nitrometano. Esta solución se agregó a lo largo de 10 min por goteo a una solución de 6 g (27,87 mmol) de 4-hidroxi-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butiléster y 12,56 ml (55,74 mmol) de di-tert-butilpiridina en 90 ml de nitrometano. La mezcla se agitó durante 2 h a 60°C, se enfrió a la TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con 1N HCl, H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> sat. y nuevamente con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con Et<sub>2</sub>O/hexano 1:2 rindiendo 6,27 g (33%) de 4-(3-bromo-propoxi metil)-piperidín-1-ácido carboxílico tert-butil éster, limpio, MS: 336 (M<sup>+</sup>).

1.3

55 A una solución de 2,47 g (7,35 mmol) de 4-(4-bromo-butoxi)-piperidín-1-ácido carboxílico tert-butil éster en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le agregaron 20 ml de 4N HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a la TA y luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo se suspendió varias veces con Et<sub>2</sub>O y luego se secó *in vacuo* para rendir 1,78 g (cuantitativo) de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno, MS: 236 (M<sup>+</sup>).

1.4

65 A una solución de 0,4 g (1,47 mmol) de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno y 0,198 ml (1,54 mmol) de 4-cloro-benzoil cloruro en 5 l de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le agregó 1 ml (5,87 mmol) de N-etildiisopropilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la TA, se diluyó con Et<sub>2</sub>O y luego se lavó con 1N HCl y agua. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexano 1:1, para dar 459 mg (84%) de 4-(4-bromo-butoxi)-piperidín-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona limpia, MS: 374 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 298 253 T3

### 1.5

A una solución de 220 mg (0,59 mmol) de 4-(4-bromo-butoxi)-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona y 0,225 ml (2,35 mmol) de N-metilalilamina en 4 ml de acetona se le agregaron 325 mg (2,35 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 50°C, se enfrió, filtró y luego de la concentración a presión reducida el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/25% NH<sub>3</sub> acuoso 95,5:4:0,5 dando 159 mg (74%) de {4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona limpia, MS: 365 (MH<sup>+</sup>).

### 1.6

Análogamente al ejemplo 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con (4-cloro-fenil)-acetil cloruro y N-metilalilamina rindió 1-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-piperidin-1-il}-2-(4-cloro-fenil)-etanona, MS: 379 (MH<sup>+</sup>).

### 1.7

Análogamente al ejemplo 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con (4-cloro-fenil)-acetil cloruro de 2-etilamino-etanol dio 2-(4-cloro-fenil)-1-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}piperidin-1-il)-etanona, MS: 397 (MH<sup>+</sup>).

### 1.8

Análogamente al ejemplo 1.5, la reacción de 4-(4-bromo-butoxi)-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona con 2-etilamino-etanol dio (4-cloro-fenil)-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-piperidin-1-il)-metanona MS: 383 (MH<sup>+</sup>).

### 1.9

Análogamente al ejemplo 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con 4-bromo-benzoilcloruro y N-metilalilamina dio {4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-piperidin-1-il)-(4-bromo-fenil)-metanona, MS: 409 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 1.10

Análogamente a los ejemplos 1.3, 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(3-bromo-propoxi-metil)-piperidin-1-ácido carboxílico ter-butil éster con 4-bromo-benzoilcloruro y N-metil-alilamina seguido por tratamiento con ácido fumárico dio {4-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-piperidin-1-il)-(4-bromo-fenil)-metanona fumarato, MS: 395 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 1.11

Análogamente a los ejemplos 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con 4-clorofenil cloroformato y N-metilalilamina dio 4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-piperidina-1-ácido carboxílico 4-cloro-fenil éster) MS: 381 (MH<sup>+</sup>).

### 1.12

En analogía a los ejemplos 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con 4-cloro-fenil cloroformato y 2-etilamino-etanol dio 4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-piperidina-1-ácido carboxílico 4-cloro-fenil-éster) MS: 399 (MH<sup>+</sup>).

### 1.13

En analogía a los ejemplos 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con isobutil cloroformato y N-metilalilamina dio 4-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-piperidina-1-ácido carboxílico isobutil éster) MS: 327 (MH<sup>+</sup>).

### 1.14

En analogía a los ejemplos 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con isobutil cloroformato y 2-etilamino-etanol dio 4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butoxi}-piperidina-1-ácido carboxílico isobutil éster MS: 345 (MH<sup>+</sup>).

### 1.15

En analogía con los ejemplos 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con 4-clorofenilsulfonil cloruro y N-metilalilamina dio alil-{4-[1-(4-cloro-bencensulfonil)-piperidin-4-iloxi]-butil}-metilamina) MS: 401 (MH<sup>+</sup>, 1Cl).

## ES 2 298 253 T3

### 1.16

En analogía con los ejemplos 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(4-brom-butoxi)-piperidina cloruro de hidrógeno con 4-bromofenilsulfonil cloruro y N-metilalilamina dio alil-{4-[1-(4-bromo-bencensulfonil)-piperidin-4-iloxi]-butil}-metil-  
5 amina, MS: 445 (MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 1.17

En analogía con los ejemplos 1.3, 1.4 y 1.5, la reacción de 4-(3-bromo-propoximetil)-piperidin-1-ácido carboxílico  
10 tert-butil éster con 4N HCl, 4-bromo-fenilsulfonil cloruro y N-metilalilamina seguida por el tratamiento con ácido  
fumárico dio alil-{3-[1-(4-bromo-bencensulfonil)-piperidin-4-iloxi]-propil}-metil-amina fumarato, MS: 431 (MH<sup>+</sup>,  
1Br).

### 1.18

En analogía con los ejemplos 1.2a y 1.3, la reacción de 4-hidroxi-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster  
15 y 1,6-dibromohexano seguida por tratamiento con 4N HCl dio 4-(6-bromo-hexiloxi)-piperidina clorhidrato, MS: 264  
(MH<sup>+</sup>, 1Br).

### 1.19

En analogía con los ejemplos 1.2a, 1.5 y 1.3, la reacción de 4-hidroxi-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butil éster  
20 y 1,6-dibromohexano, N-metilalilamina seguida por el tratamiento con 4N HCl dio alil-metil-[6-(piperidin-4-iloxi)-  
hexil]-amina diclorhidrato, MS: 255 (MH<sup>+</sup>).

### 1.20

En analogía con los ejemplos 1.2a, 1.5 y 1.3, la reacción de 4-hidroxi-piperidina-1-ácido carboxílico tert-butil  
30 éster y 1,6-dibromohexano, N-metilciclopropilamina seguida por el tratamiento con 4N HCl dio ciclopropil-metil-[6-  
(piperidin-4-iloxi)-hexil]-amina diclorhidrato, MS: 255 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 3

### 3.1

En analogía con el ejemplo 1.7, 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a 2-(4-cloro-fenil)-1-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-  
35 etil)-amino]-butoximetil}-piperidin-1-il)-etanona, MS: 411 (MH<sup>+</sup>).

### 3.2

En analogía con el ejemplo 1.6, 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a 1-{4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-  
40 piperidin-1-il}-2-(4-cloro-fenil)-etanona, MS: 393 (MH<sup>+</sup>).

### 3.3

En analogía con el ejemplo 1.5, 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a {4-[4-(alil-,etil-amino)-butoximetil]-piperidin-1-il}-  
45 (4-cloro-fenil)-metanona, MS: 379 (MH<sup>+</sup>).

### 3.4

En analogía con el ejemplo 1.8, 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a (4-cloro-fenil)-(4-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-  
50 amino]-butoximetil}-piperidin-1-il)-metanona, MS: 397 (MH<sup>+</sup>).

### 3.7

En analogía con el ejemplo 1.6 (siguiendo el procedimiento de 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
60 propoxi con 3-bromo-1-propanol), 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a 1-{4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]-  
piperidin-1-il}-2-(4-cloro-fenil)-etanona, MS: 379 (MH<sup>+</sup>).

### 3.8

En analogía con el ejemplo 1.7 (siguiendo el procedimiento de 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
65 propoxi con 3-bromo-1-propanol), 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a 2-(4-cloro-fenil)-1-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-  
etil)-amino]-propoximetil}-piperidin-1-il), MS: 397 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 298 253 T3

### 3.9

En analogía con el ejemplo 1.5 (siguiendo el procedimiento de 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
propoxi con 3-bromo-1-propanol), 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a {4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]-  
piperidin-1-il}-(4-cloro-fenil)-metanona, MS: 365 (MH<sup>+</sup>).

### 3.10

En analogía con el ejemplo 1.8 (siguiendo el procedimiento de 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
propoxi con 3-bromo-1-propanol), 4-hidroximetil-piperidina se convirtió a (4-cloro-fenil)-(4-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-  
amino]-propoximetil}-piperidin-1-il)-metanona, MS: 383 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 4

### 4.1

En analogía con el ejemplo 1.6, 4-piperidina-etanol se convirtió a 1-(4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-  
piperidin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona, MS: 407 (MH<sup>+</sup>).

### 4.2

En analogía con el ejemplo 1.7, 4-piperidina-etanol se convirtió a 2-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-  
amino]-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-etanona, MS: 425 (MH<sup>+</sup>).

### 4.3

En analogía con el ejemplo 1.5, 4-piperidina-etanol se convirtió a (4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-piperi-  
din-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona, MS: 393 (MH<sup>+</sup>).

### 4.4

En analogía con el ejemplo 1.8, 4-piperidina-etanol se convirtió a (4-cloro-fenil)-[4-(2-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-  
amino]-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-metanona, MS: 411 (MH<sup>+</sup>).

### 4.9

En analogía con el ejemplo 1.6 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
propoxi), 4-piperidina-etanol se convirtió a 1-(4-{2-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-etil}-piperidin-1-il)-2-(4-cloro-fe-  
nil)-etanona, MS: 393 (MH<sup>+</sup>).

### 4.10

En analogía con el ejemplo 1.7 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
propoxi), 4-piperidina-etanol se convirtió a 2-(4-cloro-fenil)-1-[4-(2-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-etil)-  
piperidin-1-il)-etanona, MS: 411 (MH<sup>+</sup>).

### 4.11

En analogía con el ejemplo 1.5 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
propoxi), 4-piperidina-etanol se convirtió a (4-{2-[3-(alil-metil-amino)-propoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-  
metanona, MS: 379 (MH<sup>+</sup>).

### 4.12

En analogía con el ejemplo 1.8 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
propoxi), 4-piperidina-etanol se convirtió a (4-cloro-fenil)-[4-(2-{3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propoxi}-etil)-piperi-  
din-1-il)-metanona, MS: 397 (MH<sup>+</sup>).

### 4.15

En analogía con el ejemplo 1.6 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
etoxi con 2-bromoetanol), 4-piperidina-etanol se convirtió a 1-(4-{2-[2-(alil-metil-amino)-etoxi]-etil}-piperidin-1-il)-  
2-(4-cloro-fenil)-etanona, MS: 379 (MH<sup>+</sup>).

## ES 2 298 253 T3

### 4.16

En analogía con el ejemplo 1.7 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
5 etoxi con 2-bromoetanol), 4-piperidina-etanol se convirtió a 1-(4-{2-[2-(alil-metil-amino)-etoxi]-etil}-piperidin-1-il)-  
2-(4-cloro-fenil)-etanona, MS: 397 (MH<sup>+</sup>).

### 4.17

En analogía con el ejemplo 1.5 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bromo-  
10 etoxi con 2-bromoetanol), 4-piperidina-etanol se convirtió a 1-(4-{2-[2-(alil-metil-amino)-etoxi]-etil}-piperidin-1-il)-  
2-(4-cloro-fenil)-etanona, MS: 365 (MH<sup>+</sup>).

### 4.18

En analogía con el ejemplo 1.8 (siguiendo el procedimiento 1.2b para la introducción de la cadena lateral bro-  
15 mo-etoxi con 2-bromoetanol), 4-piperidina-etanol se convirtió a (4-cloro-fenil)-[4-(2-{2-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-  
etoxi]-etil}-piperidin-1-il)]-metanona, MS: 383 (MH<sup>+</sup>).

### 20 Ejemplo A

Se fabricaron en forma convencional comprimidos que contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
Compuesto de fórmula I	10,0 - 100,0 mg
Lactosa	125,0 mg
Almidón de maíz	75,0 mg
30 Talco	4,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg

### 35 Ejemplo B

Se fabricaron en forma convencional cápsulas que contienen los siguientes ingredientes:

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

### Ejemplo C

50 Las soluciones para inyección pueden tener la siguiente composición:

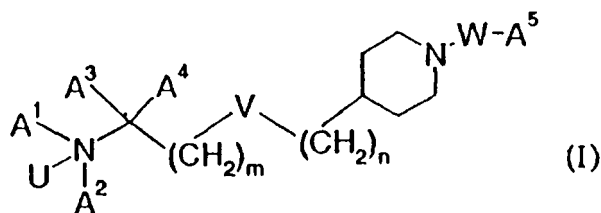
Compuesto de fórmula I	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
55 Fenol	4,7 mg
Agua para soluciones para inyección	hasta 1,0 ml

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



15 donde

U es O o un par solo,

20  $m+n$  es  $\leq 7$ ,

W es CO, o SO<sub>2</sub>, con la condición de que:

a) m es 1 a 7,

25 b) n es 1 a 6,

A<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-7</sub> o alquenilo C<sub>1-7</sub>,

30 A<sup>2</sup> es cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>1-7</sub>, alquinilo C<sub>1-7</sub> o alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> o alcoxi C<sub>1-7</sub> carbonilo,

A<sup>3</sup> y A<sup>4</sup> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub> o

35 A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> o A<sup>1</sup> y A<sup>3</sup> están unidos entre sí para formar un anillo

y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- o -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>- son alquilenos C<sub>1-7</sub> o alquilenos C<sub>2-7</sub>, opcionalmente sustituidos por R<sup>2</sup>, donde un grupo -CH<sub>2</sub>- de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- o -A<sup>1</sup>-A<sup>3</sup>- puede ser reemplazado opcionalmente por NR<sup>3</sup>, S, u O,

40 A<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con halógeno; alquenilo C<sub>2-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-carbonilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, arilo, arilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, heteroarilo, o heteroarilo-alquilo C<sub>1-7</sub>,

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, o N(R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>),

45 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente uno del otro, son hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>,

y sus sales farmacéuticamente aceptables y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados** porque U es un par solo.

50 3. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizados** porque W es SO<sub>2</sub>, y R<sup>1</sup> es hidrógeno.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizados** porque W es CO, y R<sup>1</sup> es hidrógeno.

55 5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque m es 1 a 5.

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque A<sup>1</sup> es metilo, etilo o 2-propenilo.

60 7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizados** porque A<sup>2</sup> es metilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, 2-propenilo, 2-propinilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropil-metileno; o etilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, metoxi o etoxicarbonilo.

65 8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizados** porque A<sup>2</sup> es n-propilo, 2-hidroxilo-etilo, 2-metoxi-etilo, 2-propenilo, o ciclopropilo.

## ES 2 298 253 T3

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizados** porque A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> están ligados entre sí para formar un anillo y -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- es alquilenos C<sub>1-7</sub> o alquilenos C<sub>2-7</sub>, opcionalmente sustituido por R<sup>2</sup>, donde un grupo -CH<sub>2</sub>- de -A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>- puede ser opcionalmente reemplazado por NR<sup>3</sup>, S u O, donde R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, o N(alquilo C<sub>1-7</sub>)<sub>2</sub>, y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>.
10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizados** porque R<sup>2</sup> es metilo, hidroxilo, 2-hidroxietilo, o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> es metilo.
11. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizados** porque A<sup>3</sup> es hidrógeno.
12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizados** porque A<sup>4</sup> es hidrógeno.
13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizados** porque A<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo consistente en flúor y cloro; alquilenos C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-carbonilo-alquilo C<sub>1-7</sub>, naftilo, furil-metileno; o fenilo, bencilo o fenil-etileno, opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo consistente en flúor, cloro, bromo, CN, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, tio-alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>-carbonilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, carbonilo y dioxo-alquilenos C<sub>1-7</sub>.
14. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizados** porque A<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo-alquilo C<sub>1-7</sub>; o fenilo o bencilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo consistente en flúor, cloro, bromo y CF<sub>3</sub>.
15. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados** porque A<sup>5</sup> es n-butilo, i-butilo, ciclohexil-metileno, fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-trifluoro-metil-fenilo, o 4-cloro-bencilo.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, seleccionado dentro del grupo que consiste en:

1-(4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-2-(4-cloro-fenil)-etanona,

(4-{2-[4-(alil-metil-amino)-butoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,

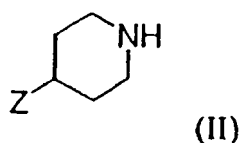
(4-{2-[2-(alil-metil-amino)-etoxi]-etil}-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,

{4-[4-(alil-metil-amino)-butoximetil]-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona,

{4-[3-(alil-metil-amino)-propoximetil]-piperidin-1-il)-(4-cloro-fenil)-metanona, y

sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Un procedimiento para la fabricación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, dicho procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II).



donde z es (A<sup>1</sup>,A<sup>2</sup>)N-C(A<sup>3</sup>,A<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, X-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-V-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, HO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, o HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, donde X es cloro, bromo, yodo, metansulfonilo, o toluensulfonilo, y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, V, m y n son como se define en la reivindicación 1,

con ClSO<sub>2</sub>-A<sup>5</sup> o HOOC-A<sup>5</sup>, donde A<sup>5</sup> es como se define en la reivindicación 1.

18. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, cuando se fabrican por un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17.

19. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo y/o un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como sustancias terapéuticas activas.

## ES 2 298 253 T3

21. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con la OSC.

5 22. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están asociadas con la OSC.

10 23. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el tratamiento y/o profilaxis de hipercolesterolemia, hiperlipemia, arteriosclerosis, enfermedades vasculares, micosis, infecciones parasitarias, cálculos biliares, tumores y/o desórdenes hiperproliferativos y/o el tratamiento y/o la profilaxis de la tolerancia insuficiente a la glucosa y diabetes.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65