

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 317**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.10.2012 E 12772914 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2766353**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-piperidinilo**

30 Prioridad:

11.10.2011 EP 11184578

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.09.2015

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SPRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**ATES, ALI;
MONTEL, FLORIAN;
VALADE, ANNE y
LORTHIOIR, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 317 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-oxo-piperidinilo

Introducción

5 La invención presente se refiere a derivados de 2-oxo-piperidinilo, su preparación así como sus usos en el tratamiento de la migraña.

10 La migraña, con una prevalencia de $\pm 10\%$ en la población general, se sitúa como una de las enfermedades más debilitantes por la OMS y representa una carga significativa para la sociedad en términos de costes indirectos debido a las pérdidas en los ingresos. En la comunidad europea se pierden 600.000 días de trabajo/día debido a los que sufren de migraña. La migraña es muy insuficientemente diagnosticada e insuficientemente tratada. Hay dos tipos de tratamiento: el tratamiento agudo busca abortar un dolor de cabeza en curso y el tratamiento preventivo o profiláctico tiene como objeto disminuir la frecuencia y gravedad de los episodios de dolor de cabeza. Tratamientos agudos y profilácticos generalmente se prescriben por médicos generales y especialistas, respectivamente. Los puntos de referencia para el tratamiento agudo y profiláctico son los triptanos y topiramato, respectivamente. Ambos enfoques tienen necesidades médicas no cubiertas claras en términos de eficacia (en general sólo del 50 al 65% de los pacientes se sienten aliviados por estos tratamientos) y efectos secundarios (experimentados por un 40-50% de los pacientes).

20 El dolor de cabeza de migraña resulta de la vasodilatación de los vasos sanguíneos craneales, asociada con la actividad neuronal exarcebada del complejo del trigemino, lo que conduce a la sensibilización periférica (inflamación neurogénica acompañada de la liberación de CGRP, un potente vasodilatador) y subsecuente sensibilización central (hiper-respuesta de las neuronas en el núcleo caudal del trigémino lo que aumenta la transmisión de señales de dolor). El mecanismo de acción de los tratamientos agudos actuales se centra en gran parte en contrarrestar la vasodilatación (por ejemplo, todos los triptanos son agonistas de 5-HT_{1B/D/EF} que inducen vasoconstricción; los antagonistas de CGRP también están aprobados para la terapia aguda, después de haber mostrado una eficacia comparable a la de los triptanos, mientras que los inhibidores de la NO se están evaluando en ensayos clínicos). Los analgésicos comunes son poco eficaces en la migraña. Mecanismos de acción de los tratamientos preventivos incluyen la elevación del umbral de activación de la migraña, la mejora de la anti-nocicepción, la inhibición de la depresión cortical propagadora (un fenómeno que precede al dolor de cabeza y que consiste en una ola de hiperactividad neuronal seguido de depresión neuronal; esta ola se mueve a través del cerebro a una velocidad de aproximadamente 2-3 mm/minuto y se especula que es la base del aura experimentada por el 30% de pacientes con migraña), la inhibición de la sensibilización periférica y central, el bloqueo de la inflamación neurogénica y la modulación de los tonos simpáticos, parasimpáticos o serotoninérgicos. El topiramato, valproato y los antagonistas beta-adrenérgicos son los fármacos orales aprobados por la FDA para el tratamiento profiláctico de la migraña. En el último año se les han unido las inyecciones intramusculares craneales de onabotulinumtoxin A (Botox®). Otros fármacos que se usan sin aprobación específica de la indicación incluyen antagonistas de 5-HT (5-HT₂, poco selectivos), antagonistas del calcio y antidepresivos (ninguno es activo en el tratamiento agudo de la migraña).

40 La migraña, la depresión y los trastornos del sueño se caracterizan por una disfunción de los niveles y transmisión de la serotonina. Comparten patrones de ritmicidad en su ocurrencia y a menudo se asocian como co-morbilidad, lo que sugiere mecanismos subyacentes parcialmente comunes. Evidencia en la bibliografía demuestra que los antagonistas de 5-HT₇ tienen una eficacia prometedora en modelos preclínicos de depresión (Wesolowska et al., Effect of the selective 5-HT₇ receptor antagonist SB 269970 in animal models of anxiety and depression, Neuropharmacology, 2006, 51 578-586) y trastornos del sueño (Shelton et al. "5-HT₇ receptor deletion enhances REM sleep suppression induced by selective serotonin reuptake inhibitors, but not by direct stimulation of 5-HT_{1A} receptor" Neuropharmacology 2009, 56, 448-454).

45 Los receptores 5-HT₇ pertenecen a la gran familia de receptores de serotonina compuesta de 14 miembros. Los receptores 5-HT₇ están distribuidos en el sistema nervioso central donde están muy expresados en el tronco cerebral, hipotálamo, tálamo e hipocampo. En la periferia, se detectan niveles altos en el intestino y arterias, mientras que se miden niveles mucho más bajos en el corazón. Experimentos preclínicos con SB-269970, un supuestamente antagonista selectivo de 5-HT₇, y datos de knock-out muestran evidencia convincente de la participación de los receptores 5-HT₇ en la regulación del estado de ánimo, sueño y ritmo circadiano (Shelton et al. "5-HT₇ receptor deletion enhances REM sleep suppression induced by selective serotonin reuptake inhibitors, but not by direct stimulation of 5-HT_{1A} receptor" Neuropharmacology 2009, 56 448-454). También ha sido claramente demostrado que los receptores 5-HT₇ inducen la vasodilatación de los vasos sanguíneos incluyendo las arterias cerebrales (Terron, J.A., Br J Pharmacol, 1997, 121 :563-571 "Role of 5-HT₇ receptors in the long lasting hypotensive response induced by 5-hydroxytryptamine in the rat"). La vasodilatación de los vasos sanguíneos cerebrales es un evento temprano en la cascada que conduce a los dolores de cabeza de migraña. Por lo tanto, se espera que la inhibición de la vasodilatación inducida por la serotonina de los antagonistas de 5-HT₇ proporcione alivio del dolor de la migraña. Estas observaciones llevaron a Terron a formular una hipótesis original sobre la posible función de los receptores 5-HT₇ en la migraña ((Terron, J.A., 2002, Eur. J. Pharmacol., 439:1-11 "Is the 5-HT₇ receptor involved in the pathogenesis and prophylactic treatment of migraine?").

Los antagonistas de 5-HT₇ se espera que tengan eficacia en el tratamiento profiláctico (y potencialmente en el agudo) de la migraña mediante:

1) Prevención de la vasodilatación inducida por serotonina de los vasos sanguíneos craneales (Matthys, A., et al., Role of the 5-HT₇ receptor in the central nervous system: from current status to future perspectives. Molecular Neurobiology, 2011; Leopoldo, M., et al., Serotonin 5-HT₇ receptor agents: Structure-activity relationships and potential therapeutic applications in central nervous system disorders. Pharmacology & Therapeutics, 2011, 129, 120-148; Hedlund, P. B., The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview. Psychopharmacology, 2009, 206, 345-354.). Contrariamente a los triptanos, los antagonistas de 5-HT₇ revertirían una vasodilatación preexistente, sin producir vasoconstricción por sí mismos. Esto haría a los antagonistas de 5-HT₇, al contrario que los triptanos, compatibles con el uso crónico y por tanto con el tratamiento profiláctico.

2) Inhibición de la sensibilización periférica y central. La inhibición de la inflamación neurogénica por SB-269970, un antagonista del receptor 5-HT₇ de referencia y por nuestros compuestos más avanzados se ha observado en el modelo de migraña de extravasación de proteínas plasmática (PPE). En este modelo en rata de la migraña, la extravasación de la proteína dural está inducida por la estimulación eléctrica del ganglio trigémino. Los antagonistas de 5-HT₇ fueron tan eficaces como el sumatriptan y el topiramato en la reducción de la extravasación de la proteína. Adicionalmente, un estudio reciente demostró que SB-269970 inhibe la liberación de CGRP después de la estimulación eléctrica del ganglio trigémino (Wang et al., "Selective Inhibition of 5-HT₇ Receptor Reduces CGRP Release in an Experimental Model for Migraine", Headache, 2010, 50, 579-587), dando más apoyo a la eficacia potencial de los antagonistas de 5-HT₇ en el tratamiento de la migraña.

Aunque se ha demostrado que los triptanos reducen la sensibilización periférica y central así como que contrarrestan la vasodilatación, su uso crónico para el tratamiento profiláctico está excluido por sus efectos secundarios cardiovasculares, principalmente debido a su vasoconstricción activa. Los antagonistas de 5-HT₇ no provocan vasoconstricción pero previenen activamente la vasodilatación y no deberían sufrir de las mismas limitaciones que los triptanos durante la administración crónica (un estudio interno ha demostrado que SB-269970 no induce constricción de la arteria coronaria humana; el sumatriptan usado como un comparador lo hizo). El topiramato, el estándar actual de la terapia, así como otros fármacos usados en el tratamiento profiláctico sufren de efectos secundarios y eficacia limitada. Los efectos secundarios con topiramato son lo suficientemente severos para provocar altas tasas de abandono (25-30%) en las pruebas clínicas. Además, el topiramato no es eficaz en el tratamiento de la migraña aguda. A partir de los datos preclínicos actuales, no se espera que los antagonistas selectivos de 5-HT₇ tengan los efectos secundarios vistos con la mayoría de los fármacos profilácticos actuales. No sabemos en este momento si podrían ser más eficaces, pero anticipamos que podrían también ser activos en el tratamiento agudo de la migraña. Además, los datos preclínicos que muestran actividad de los antagonistas de HT₇ en los modelos de depresión y en la modulación de los patrones de sueño indican que hay potencial para tratar dos comorbilidades de migraña común.

Los antagonistas de los receptores de 5-HT₇, en particular para el tratamiento de la migraña, se han descrito en los documentos de patente internacional WO 2009/029439 y WO 2009/048765 así como en el documento de patente europea EP-1997807.

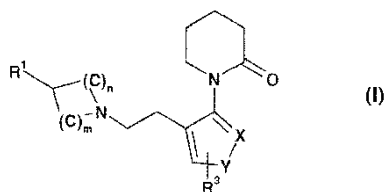
Ha sido un objetivo de la presente invención proporcionar antagonistas del receptor 5-HT₇, preferiblemente antagonistas selectivos del receptor 5-HT₇. Un objetivo adicional fue proporcionar una nueva forma de tratamiento de la migraña.

Compendio de la invención

La invención proporciona nuevos derivados de 2-oxo-piperidinilo, y su preparación así como su empleo en el tratamiento de la migraña. Otros aspectos de la invención quedarán claros a partir de la descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-piperidinilo según la fórmula I,



en donde

X es o bien CH o N;

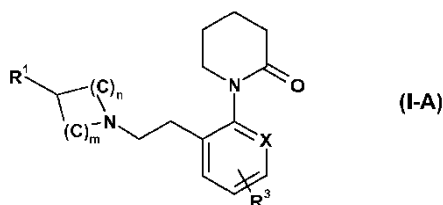
Y es o bien $-NR^4-$ o $-CH=CH-$, sin embargo con la condición de que X será N cuando Y es $-NR^4-$; donde R^4 es o bien hidrógeno o un alquilo C_{1-4} .

n es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3; m es 1 o 2;

5 R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heterociclo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-OR^2$, donde R^2 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido o halógeno.

La presente invención se refiere en particular a derivados de 2-oxo-piperidinilo según la fórmula I-A,



10

en donde

X es o bien CH o N;

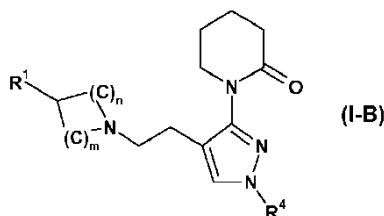
n es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3; m es 1 o 2;

15 R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heterociclo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-OR^2$, en donde R^2 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido o halógeno.

En una forma de realización de la fórmula I-A, X es CH. En una forma de realización adicional X es N.

20 La presente invención se refiere también a derivados de 2-oxo-piperidinilo según la fórmula I-B,



en donde

n es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3; m es 1 o 2;

25 R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heterociclo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-OR^2$, en donde R^2 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} , preferiblemente metilo.

En una forma de realización m es 1. En una forma de realización adicional, n es 1, en otra n es 2, y en otra es 3.

30 En una forma de realización de cualquiera de las fórmulas I, I-A o I-B, R^1 o R^2 pueden estar sustituidos por uno, dos o más halógenos, o un alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amido, acilo, hidroxilo, o un arilo, un heteroarilo, y un heterocicloalquilo, que a su vez pueden opcionalmente estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinoilo C_{2-6} , cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, arilo, heteroarilo, alcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, y amido.

35 En una forma de realización específica adicional, R^1 de las fórmulas I, I-A o I-B, es un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido.

En una forma de realización específica adicional, R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un piridinilo sustituido o no sustituido, un pirimidinilo sustituido o no sustituido, un tiazolilo sustituido o no sustituido, un piperidinilo sustituido o no sustituido, un tetrahidropiranilo sustituido o no sustituido, un tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, y un ciclohexilo sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-OR^2$.

En otra forma de realización específica, R^1 es bencilo, 2-bromobencilo, terc-butilo, 2-metilpropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, fenilo, 2-carbamoilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-(metilcarbamoil)fenilo, 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, ciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, piridin-2-ilo, 6-cianopiridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-(4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 6-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo, 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-(ciclo-butiloxi)piridin-2-ilo, 6-(difluorometoxi)piridin-2-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-metoxipiridin-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 1-acetilpiperidin-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, y tetrahidrofuran-2-ilo; o R^1 es un resto $-OR^2$.

En una forma de realización, R^2 de las fórmulas I, I-A o I-B se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-4} -sustituido o no sustituido, o un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

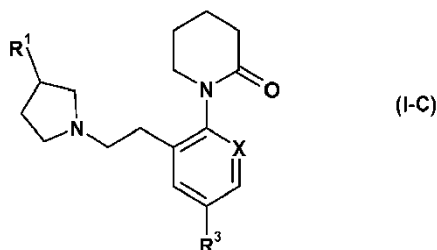
En otra forma de realización específica de las fórmulas I, I-A o I-B, R^2 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un bencilo sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido; preferiblemente un bencilo o un fenilo sustituido o no sustituido.

En una forma de realización específica adicional de las fórmulas I, I-A o I-B, R^2 es bencilo, fenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxifenilo o 5-fluoropiridin-2-ilo.

En una forma de realización específica, R^3 es hidrógeno, flúor o trifluorometilo.

En una forma de realización específica, R^4 es metilo.

En una forma de realización específica adicional, la presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-piperidinilo según la fórmula I-C,



en donde

X es o bien CH o N;

R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-OR^2$, en donde R^2 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilarilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido o halógeno.

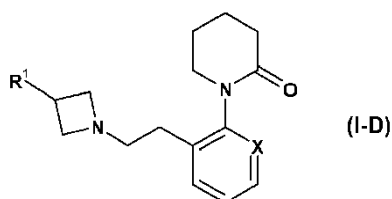
En otra forma de realización particular, R^1 en los compuestos de fórmula I-C es bencilo, 2-metilpropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, fenilo, 2-carbamoilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-(metilcarbamoil)fenilo, 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 2-(pirrolidin-1-il carbamoil)fenilo, 2-(trifluorometil)-fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, ciclohexilo, 4,4 difluorociclohexilo, piridin-2-ilo, 6-cianopiridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-(4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 6-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo, 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-(ciclobutiloxi)piridin-2-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ilo, 6-(difluorometoxi)piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, 4-metoxipiridin-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, y 4-metil-1,3-tiazol-5-ilo; o R^1 es un grupo de la fórmula $-OR^2$ en donde R^2 es 4-cianofenilo.

5 En una forma de realización preferida, R^1 en compuestos de la fórmula I-C es fenilo, 2-carbamoilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, ciclohexilo, 6-cianopiridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo, 6-(ciclobutil-oxi)piridin-2-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ilo, 6-(difluorometoxi)piridin-2-ilo, y 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo.

En otra forma de realización preferida, R^1 en compuestos de la fórmula I-C es fenilo, 4-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, ciclohexilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo o 6-(ciclobutiloxi)piridin-2-ilo.

10 En una forma de realización preferida, R^3 en compuestos de la fórmula I-C es hidrógeno, flúor o trifluorometilo. Más preferiblemente R^3 en compuestos de la fórmula I-C es hidrógeno o trifluorometilo, lo más preferido hidrógeno.

En todavía una forma de realización específica, la presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-piperidinilo según la fórmula I-D,



15 en donde

X es o bien CH o N;

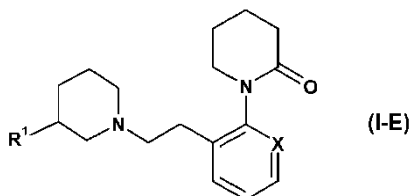
20 R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste en un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-OR^2$, en donde R^2 se selecciona del grupo que comprende o consiste de un alquilo arilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

En otra forma de realización particular, R^1 en compuestos de la fórmula I-D es bencilo, 2-bromobencilo, 3-cianofenilo, 2-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, y 3-metoxifenilo; o R^1 es un grupo de la fórmula $-OR^2$ en donde R^2 es fenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 2-fluorofenilo o 4-fluorofenilo.

25 En una forma de realización preferida, R^1 en compuestos de la fórmula I-D es 2-bromobencilo, y 2-metoxifenilo; o R^1 es un grupo de la fórmula $-OR^2$ en donde R^2 es 5-bromo-2-metoxi-fenilo o 4-fluorofenilo.

En otra forma de realización preferida, R^1 en compuestos de la fórmula I-D es 2-bromobencilo o un grupo de la fórmula $-OR^2$ en donde R^2 es 5-bromo-2-metoxifenilo.

30 En todavía otra forma de realización particular, la presente invención se refiere a derivados de 2-oxo-piperidinilo según la fórmula I-E,



en donde

X es o bien CH o N;

35 R^1 se selecciona del grupo que comprende o consiste de un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un piridinilo sustituido o no sustituido, un pirimidinilo sustituido o no sustituido, un tiazolilo sustituido o no sustituido, un piperidinilo sustituido o no sustituido, un tetrahidropirranilo sustituido o no sustituido, un tetrahydrofuranilo sustituido o no sustituido, y un ciclohexilo sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-OR^2$, en donde R^2 es un bencilo sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido; preferiblemente un bencilo o un fenilo sustituido o no sustituido.

40 En otra forma de realización particular, R^1 en compuestos de la fórmula I-E es fenilo, 2-carbamoilfenilo, 4-cianofenilo o 2-metoxifenilo, preferiblemente 2-metoxifenilo.

También están comprendidos los tautómeros, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la fórmula I, I-A, I-B, I-C, I-D y I-E, así como cualquier variante deuterada, en cualquier posición. Cualquier resto "H" en la fórmula I, I-A, I-B, I-C, I-D y I-E puede ser el isótopo del hidrógeno, deuterio o tritio.

5 Los compuestos específicos de la presente invención son los seleccionados del grupo que consiste en:

oxalato de (+)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzamida;

oxalato de N-metil-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzamida;

oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida;

10 oxalato de 1-[2-(2-{3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

15 oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

1-[2-(2-{3-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de (+)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

oxalato de (-)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

1-[2-(2-{3-fenilpirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

20 oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

oxalato de 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

(-)-1-[2-(2-{3-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de (+)-1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

25 oxalato de (-)-1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-[2-(2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-{2-[2-(3-fenilazetidín-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

30 oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-{2-[2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

35 oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)benzonitrilo;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-{2-[2-(3-ciclohexilpirrolidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona;

- oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
dioxalato de 1-(2-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
1-(2-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 5 oxalato de 1-(2-{2-[(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
trifluoroacetato de 1-(2-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-(2-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzonitrilo;
oxalato de (-)-4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;
- 10 oxalato de (+)-4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 15 oxalato de 1-{2-[2-(3-bencilpirrolidin-1-il)etil]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)oxi]benzonitrilo;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
1-{2-[2-(3-bencilazetid-1-il)etil]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 20 1-(2-{2-[3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetid-3-il)oxi]benzonitrilo;
trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
trifluoroacetato de 1-{2-[2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 25 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetid-3-il)oxi]benzonitrilo;
2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetid-3-il)oxi]benzonitrilo;
1-(2-{2-[3-(4-fluorofenoxi)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
1-(2-{2-[3-(3-metoxifenoxi)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
1-(2-{2-[3-(2-bromobencil)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 30 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;
1-(2-{2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-(2-{2-[3-(5-bromo-2-metoxifenoxi)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
oxalato de 1-{2-[2-(3-fenoxiazetid-1-il)etil]etil}fenil)piperidin-2-ona;
1-{2-[2-(3-terc-butilpirrolidin-1-il)etil]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 35 oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenoxi)azetid-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
1-(2-{2-[3-(2-cloro-2,2-difluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;

- oxalato de 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(1-acetilpiperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 5 1-(2-{2-[3-(tetrahidrofuran-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidrofuran-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 trifluoroacetato de (+)-1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de (+)-1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 10 1-(3-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 15 1-(2-{2-[3-(2-fluoro-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-[2-(2-[3-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona, isómero A;
 20 oxalato de (+)-1-(3-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de (-)-1-(3-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-[3-(2-[3-[6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 25 oxalato de 1-(3-{2-[(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 6-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]etil}pirrolidin-3-il)piridina-2-carbonitrilo;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-[3-(2-[3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-[3-(2-[3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 30 oxalato de 1-(3-{2-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(2-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de -1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(6-metilpiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-[3-(2-[3-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 35 1-(3-{2-[3-(4-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-[3-(2-[3-[6-(4-trifluorofenil)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-[3-(2-[3-[6-(ciclobutiloxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;

1-[3-(2-[3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;

1-[3-(2-[3-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona; 1-[3-(2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona:

oxalato de 1-[3-(2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;

- 5 1-(5-fluoro-3-[2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil]piridin-2-il]piperidin-2-ona, como una mezcla de (+)-1-(5-fluoro-3-[2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil]piridin-2-il]piperidin-2-ona y (-)-1-(5-fluoro-3-[2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil]piridin-2-il]piperidin-2-ona.

10 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diferentes restos químicos que constituyen los compuestos según la invención y se pretende que aporten uniformidad a todo lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones y a menos que se indique expresamente otra cosa la definición proporciona una definición más amplia.

15 Alquilo "C₁₋₆" o alquilo "C₁₋₄" se refiere a un grupo que representa radicales de hidrocarburos monovalentes saturados que tienen restos lineales (no ramificados) o ramificados o combinaciones de los mismos y que contienen de 1 a 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, y terc-butilo. Grupos alquilo "C₁₋₄" o grupos alquilo "C₁₋₆" pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, amido, arilo o alcoxi. Grupos alquilo particulares según la presente invención son metilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, 2-metilpropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, terc-butilo, 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo, bencilo y 2-bromobencilo.

20 "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-R donde R incluye "alquiloC₁₋₄". Ejemplos de grupos alcoxi según la presente invención son metoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propan-2-iloxi, y ciclobutoxi.

"Cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo) o anillos condensados múltiples (por ejemplo, norbornilo). Cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y semejantes. Los ejemplos de grupos arilo según la presente invención son ciclobutilo, ciclohexilo, y 4,4-difluorociclohexilo.

25 "Arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Los grupos "arilo" pueden ser sustituidos o no sustituidos por de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halógeno, ciano, amido, hidroxilo o heterociclo. Arilo incluye fenilo y similares. Ejemplos de grupos arilo según la presente invención son fenilo, 2-bromofenilo, 5-bromo-2-metoxifenilo, 2-carbamoilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-(metilcarbamoil)fenilo, 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, y 3-(trifluorometil)fenilo.

30 Alquil aril C₁₋₄ se refiere a un alquilo C₁₋₄ que tiene un sustituyente arilo como se definió en esta solicitud anteriormente. Ejemplos de grupos alquil arilo C₁₋₄ según la presente invención son bencilo y 2-bromobencilo.

35 "Heterociclo" se refiere a un sistema de anillos saturado o insaturado que contiene, en adición a los átomos de carbono, al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno y/o azufre. "Heterociclo" incluye tanto "heteroarilo" como "heterocicloalquilo".

40 "Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monocíclico, o a un grupo heteroaromático bicíclico o tricíclico de anillos condensados. Los ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3 dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolinilo, imidazopirimidina, imidazopiridazina, imidazotiazol, imidazotiadiazol, preferiblemente piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo sustituidos opcionalmente. Ejemplos de grupos heteroarilo según la presente invención son piridin-2-ilo, 1-acetilpiperidin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-cianopiridin-2-ilo, 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo, 6-(4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 6-(ciclobutoxi)piridin-2-ilo, 6-(difluorometoxi)piridin-2-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ilo, 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 1H-pirazol-1-ilo y 4-metoxipirimidin-2-ilo.

55 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C₃₋₈ según la definición anterior, en el que de 1 a 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos elegidos del grupo que consiste en O, S, y NR, R se define como hidrógeno, acilo o alquilo C₁₋₆. Heterocicloalquilos preferidos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 1-acetilpiperazinilo, 1-metilpiperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, y semejantes. Ejemplos de

grupos heterocicloalquilo según la presente invención son pirrolidin-1-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, tetrahydro-2H-piran-3-ilo y tetrahydrofuran-2-ilo.

5 "Alquenilo C₂₋₆" se refiere a grupos alquenilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquénica. Los grupos alquenilo preferibles incluyen etenilo (vinilo, -CH=CH₂), n-2-propenilo (alilo, -CH₂CH=CH₂) y similares.

"Alquinilo C₂₋₆" se refiere a grupos alquinilo que tienen preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1-2 sitios de insaturación alquínica, los grupos alquinilo preferidos incluyen etinilo (-C≡CH), propargilo (-CH₂C≡CH), y similares.

10 "Amido" se refiere al grupo -C(=O)NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁₋₆", "alquenilo C₂₋₆", "alquinilo C₂₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterocicloalquilo", "arilo", y "heteroarilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros. Ejemplos de grupos amido según la invención son carbamoilo, metilcarbamoilo y pirrolidin-1-ilcarbamoilo.

15 "Amino" se refiere al grupo -NRR' donde cada R, R' es independientemente hidrógeno, "alquilo C₁₋₆", "alquenilo C₂₋₆", "alquinilo C₂₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", y donde R y R', juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden opcionalmente formar un anillo heterociclo de 3-8 miembros.

"Halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

"Ciano" se refiere a -CN.

"Acilo" se refiere al grupo -C(=O)R donde R es "alquilo C₁₋₆", "alquenilo C₂₋₆", "alquinilo C₂₋₆", "cicloalquilo C₃₋₈", "heterocicloalquilo", "arilo" o "heteroarilo". Ejemplo de grupo acilo según la presente invención es acetilo.

20 "Sustituido o no sustituido": a menos que esté restringido por la definición del sustituyente individual, los grupos anteriormente expuestos, como "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo" y "heteroarilo" etc. pueden opcionalmente estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₄", "alquenilo C₂₋₆", "alquinilo C₂₋₆", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "amino", "arilo", "heteroarilo", "alcoxi", "halógeno", ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, "amido", "acilo", y similares.

25 Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sales ácidas o básicas terapéuticamente activas no tóxicas, y formas de sales ácidas o básicas no tóxicas que los compuestos de fórmula I puedan formar.

30 La forma de sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula I que se presenta en su forma libre como una base, se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un ácido halohídrico tal como clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acético, trifluoroacético, oxálico, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

35 Los compuestos de fórmula I que contienen protones ácidos se pueden convertir en sus forma de sales de adición de bases, no tóxicas, terapéuticamente activas, por ejemplo, sales de metales o sales de aminas, por tratamiento con bases apropiadas orgánicas e inorgánicas. Las formas de sales básicas apropiadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo, N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

40 A la inversa, dichas formas de sal se pueden convertir en las formas libres por tratamiento con una base o ácido apropiados.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden estar en forma de solvatos, que están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Dichos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

45 Los compuestos de la fórmula I y alguno de sus intermedios pueden tener al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, donde dicha notación R y S se usa de acuerdo con las reglas descritas en Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

La invención se refiere también a todas las formas estereoisómeras tales como formas enantiómeras y diaestereoisómeras de los compuestos de la fórmula I o sus mezclas (incluyendo todas las mezclas posibles de estereoisómeros).

50 Con respecto a la presente invención, la referencia a un compuesto o compuestos pretende englobar dicho compuesto en cada una de sus formas isómeras posibles y mezclas de las mismas, a menos que una forma isómera particular sea citada específicamente.

La expresión "enantioméricamente puro" como se usa en este documento se refiere a compuestos que tienen un exceso enantiomérico (ee) mayor de 95%.

Los compuestos según la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque dichas formas no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5

En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) muestra buena afinidad por el receptor 5-HT₇. Tal propiedad puede determinarse por métodos conocidos para una persona con conocimientos de la técnica, que incluye el presentado en el ejemplo 20.

En una forma de realización de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) son antagonistas de 5-HT₇, o sea inhiben la actividad de los agonistas 5-HT₇. Tal propiedad puede determinarse con métodos conocidos para una persona con conocimientos de la técnica, que incluye el presentado en el ejemplo 21.

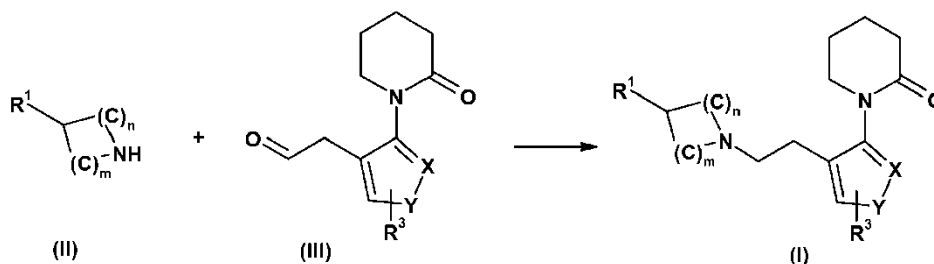
10

En además otra forma de realización de la presente invención, algunos compuestos de la fórmula (I) tienen una alta relación de selectividad que varía de 10 a 1000 o más para los receptores 5-HT₇ comparado con otros subtipos del receptor de serotonina.

Los compuestos de la fórmula I según la invención se pueden preparar de forma análoga a los métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la química orgánica sintética.

15

Según una forma de realización, algunos compuestos de la fórmula general I pueden prepararse por reacción de una amina de la fórmula II (o una sal correspondiente) con un aldehído de la fórmula III según la ecuación:



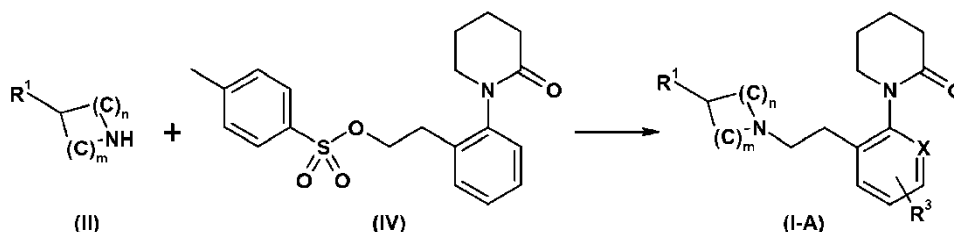
en donde X, Y, m, n, R¹ y R³ tienen las mismas definiciones que las definidas anteriormente para los compuestos de la fórmula I.

20

Esta aminación reductora puede llevarse a cabo en un alcohol tal como metanol, en la presencia de un ácido tal como ácido acético y de un agente reductor suave tal como cianoborohidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 0° C y temperatura ambiente, o según otro cualquier método conocido para la persona con conocimientos de la técnica.

25

Según otra forma de realización algunos compuestos de la fórmula I-A en donde X es C, R³ es hidrógeno, m=1 y n=2 o 3 pueden ser preparados por reacción de una amina de la fórmula II (o una sal correspondiente) con un agente alquilante tal como un tosilato de la fórmula IV según la ecuación:



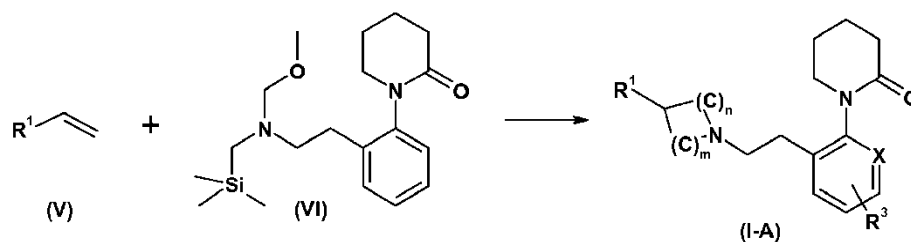
en donde X es C, m=1, n=2 o 3, R³ es hidrógeno y R¹ tiene la misma definición como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula I.

30

Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, en la presencia de una base tal como K₂CO₃ y a temperatura de reflujo, o según cualquier método conocido por la persona con conocimientos de la técnica.

Alternativamente, algunos compuestos de la fórmula I-A en donde X es C, m=1, n=2, R³ es hidrógeno y R¹ es heteroarilo, pueden prepararse por reacción de un vinilo aromático de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VI según la ecuación:

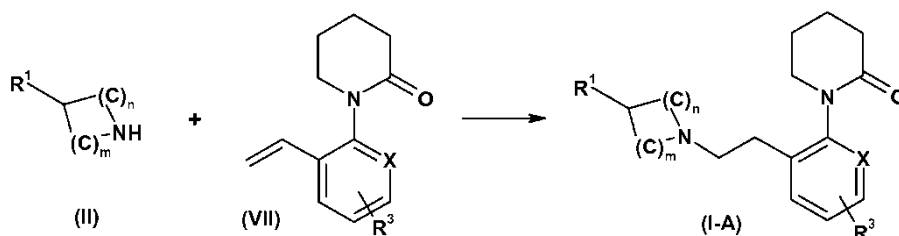
35



en donde X is C, m=1, n=2, R³ es hidrógeno y R¹ es heteroarilo.

5 Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como diclorometano, en la presencia de un ácido de Bronstedt tal como el ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente, o según cualquier método conocido para la persona con conocimientos de la técnica.

Alternativamente, algunos compuestos de la fórmula I-A en donde X es N, m=1, n=2, R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido o halógeno y R¹ tiene la misma definición que anteriormente para los compuestos de la fórmula I-A, pueden ser preparados por hidroaminación de un vinilo heteroaromático de la fórmula VII con una amina de la fórmula II según la ecuación:

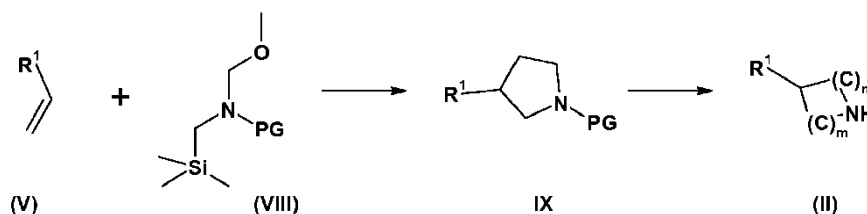


10 donde X es N, m=1, n=2, R³ es alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido o halógeno y R¹ tiene la misma definición que anteriormente para los compuestos de la fórmula I-A.

15 Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como etanol, en la presencia de una base de Bronstedt tal como trietilamina, a reflujo, o según un método cualquiera conocido por la persona con conocimientos de la técnica.

Alternativamente, algunos compuestos que tienen la fórmula general I pueden prepararse por conversión del grupo funcional o sobre análogos de los compuestos ya ensamblados que tienen la fórmula general I, usando procedimientos descritos en la literatura o conocidos para la persona con conocimientos de la técnica.

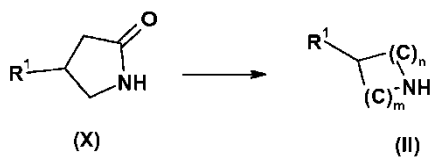
20 Las aminas de la fórmula II en donde m=1, n=2 y R¹ es heteroarilo pueden prepararse por reacción de un vinilo heteroaromático de la fórmula V con un compuesto de la fórmula VIII, seguido por la desprotección del compuesto obtenido de fórmula IX según la ecuación



25 en donde m=1, n=2, R¹ es heteroarilo y PG representa un grupo protector tal como bencilo o alilo. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar tal como diclorometano, en la presencia de un ácido de Bronstedt tal como el ácido trifluoroacético, a temperatura ambiente, o según cualquier método conocido para la persona con conocimientos de la técnica.

30 La desprotección subsiguiente del compuesto de la fórmula IX puede llevarse a cabo usando procedimientos descritos en la literatura tal como la desprotección basada en paladio (cuando PG es un alilo), hidrogenolisis usando acetato amónico como fuente de hidrógeno (cuando PG es un bencilo), o según cualquier método conocido para las personas con conocimiento de la técnica.

Alternativamente las aminas de la fórmula II en donde m=1, n=2 y R¹ es alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo sustituido o no sustituido pueden prepararse por reducción de las correspondientes pirrolidonas de la fórmula X según la ecuación:

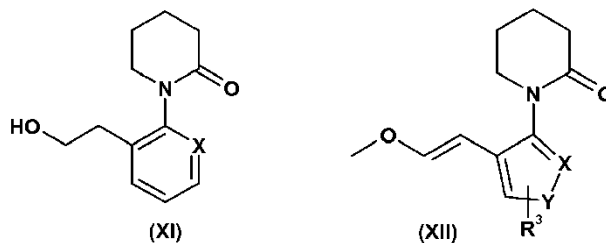


Esta reacción puede llevarse a cabo en THF, en presencia de LiAlH_4 , a temperatura de reflujo, o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimiento de la técnica.

5 Alternativamente, algunas aminas de la fórmula II en donde m es 1 y n es 1, 2 o 3 pueden prepararse por transformación(es) de grupos funcionales de pirrolidinas o pirrolidin-3-onas comercialmente disponibles o azetidinas (cuando n=1) comercialmente disponibles o piperidinas (cuando n=3) comercialmente disponibles usando procedimientos descritos en la literatura o conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

10 Alternativamente, algunas aminas de la fórmula II en donde m=1 y n=3 pueden prepararse por hidrogenación de las correspondientes piridinas sustituidas usando procedimientos descritos en la literatura o conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

La síntesis de aldehídos de la fórmula III puede llevarse a cabo usando procedimientos descritos en la literatura tal como la oxidación del periodinano de Dess Martin del correspondiente alcohol de la fórmula XI (Dess, D. B., Martin, J. C., J. Org. Chem. 1983, 48, 4155-4156), o hidrólisis de un enol éter de la fórmula XII o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

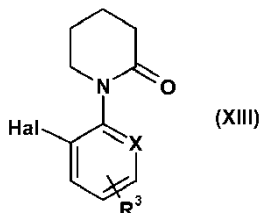


15 El tosilato de la fórmula IV puede prepararse a partir del correspondiente alcohol de la fórmula XI en donde X es C según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

20 La síntesis de los compuestos de la fórmula V puede llevarse a cabo usando procedimientos descritos en la literatura tales como olefinación de aldehídos heteroaromáticos o acoplamiento cruzado de haluros heteroaromáticos, o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

25 El compuesto de la fórmula VI puede prepararse por reacción de un tosilato de la fórmula IV con 1-(trimetilsilil)metanamina en un disolvente inerte tal como acetonitrilo, en la presencia de una base tal como K_2CO_3 y a temperatura de reflujo seguido por tratamiento con una mezcla de formaldehído acuoso y metanol en la presencia de K_2CO_3 a 0°C , o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimiento de la técnica.

Compuestos vinil heteroaromáticos de la fórmula VII pueden prepararse por reacción de acoplamiento cruzado entre el éster de pinacol del ácido vinilborónico y el correspondiente haluro heteroaromático de la fórmula XIII en donde Hal es bromuro, cloruro o yoduro, o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

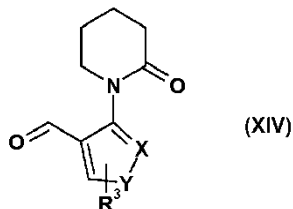


30 El compuesto de la fórmula VIII en donde PG es alilo puede prepararse según el método descrito en el documento de patente PCT internaciona WO2009/ 087058 o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimiento de la técnica.

35 La síntesis de compuestos de la fórmula X puede llevarse a cabo usando procedimientos descritos en la literatura o conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

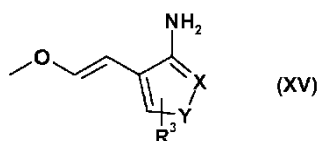
El alcohol de la fórmula XI puede prepararse según uno cualquiera de los métodos convencionales conocidos por una persona con conocimientos de la técnica.

Algún enol éter de la fórmula XII puede ser preformado vía reacción tipo Wittig con un aldehído de fórmula XIV o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimiento de la técnica.



5

Algunos enol éteres de la fórmula XII pueden ser preformados vía lactamización de la correspondiente amina aromática de la fórmula XV, o según uno cualquiera de los métodos conocidos por una persona con conocimiento de la técnica.



10 En otra forma de realización, la presente invención incluye la síntesis de los siguientes intermedios:

3-[2-(metoxicarbonil)fenil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

3-(2-carbamoilfenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo;

3-(2-carbamoilfenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, enantiómero 1;

3-(2-carbamoilfenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, enantiómero 2;

15 2-(pirrolidin-3-il)benzamida, enantiómero 1;

2-(pirrolidin-3-il)benzamida, enantiómero 2;

(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina;

(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina;

3-(2-cloro-2,2-difluoroetil)pirrolidina;

20 3-(4,4-difluorociclohexil)prop-2-enoato de metilo;

3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)prop-2-enoato de metilo;

3-(tetrahidrofuran-2-il)prop-2-enoato de metilo;

3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)prop-2-enoato de metilo;

3-(4,4-difluorociclohexil)-4-nitrobutanoato de metilo;

25 3-(4,4-difluorociclohexil)-4-nitrobutanoato de metilo enantiómero 1;

3-(4,4-difluorociclohexil)-4-nitrobutanoato de metilo enantiómero 2;

4-nitro-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)butanoato de metilo;

4-nitro-3-(tetrahidrofuran-2-il)butanoato de metilo;

4-nitro-3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)butanoato de metilo;

30 4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona enantiómero 1;

4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona enantiómero 2;

4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona;

- 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona enantiómero 1;
 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona enantiómero 2;
 4-(tetrahidrofuran-2-il)pirrolidin-2-ona;
 4-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolidin-2-ona;
- 5 3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina;
 3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina enantiómero 1;
 3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina enantiómero 2;
 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidina enantiómero 1;
 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidina enantiómero 2;
- 10 3-(tetrahidrofuran-2-il)pirrolidina;
 3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolidina;
 3-(3-cianofenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 3-(5-bromo-2-metoxifenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 3-(5-bromo-2-metoxifenoxi)azetidina;
- 15 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo;
 2-(azetidin-3-iloxi)-5-fluoropiridina;
 2-etenil-6-(propan-2-iloxi)piridina;
 2-etenil-6-(1H-pirazol-1-il)piridina;
 2-metoxi-6-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]piridina;
- 20 4-metoxi-2-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]pirimidina;
 2-(propan-2-iloxi)-6-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]piridina;
 2-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]-6-(1H-pirazol-1-il)piridina;
 4-metoxi-2-(pirrolidin-3-il)pirimidina;
 2-(propan-2-iloxi)-6-(pirrolidin-3-il)piridina;
- 25 2-(1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-3-il)piridina;
 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)piridina enantiómero 1;
 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)piridina enantiómero 2;
 2-(pirrolidin-3-il)piridina enantiómero 1 dihidrocloruro;
 2-(pirrolidin-3-il)piridina enantiómero 2 dihidrocloruro;
- 30 4-(pirrolidin-3-il)benzocitrilo enantiómero 2;
 4-(pirrolidin-3-il)benzocitrilo enantiómero 1;
 2-(ciclobutiloxi)-6-(pirrolidin-3-il)piridina;5-bromo-N-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]pentanamida;
 1-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]piperidin-2-ona;
 2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil 4-metilbenzenosulfonato;
- 35 [2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]acetaldehido;
 2-(2-oxopiperidin-1-il)piridina-3-carbaldehido;
 1-[3-(2-metoxi)etenil]piridin-2-il]piperidin-2-ona;

- [2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]acetaldehído;
- 1-[2-(2-[[trimetilsilil]metil]amino)etil]fenil]piperidin-2-ona;
- 1-[2-(2-[(metoximetil)[trimetilsilil]metil]amino)etil]fenil]piperidin-2-ona;
- 3-etenil-2-fluoropiridina;
- 5 2-etenil-3-fluoropiridina;
- 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoato de metilo;
- 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzoato de metilo;
- 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzoato de metilo enantiómero 1;
- 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzoato de metilo enantiómero 2;
- 10 ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico;
- ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzoico;
- ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzoico enantiómero 1;
- ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzoico enantiómero 2;
- 1-{2-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona;
- 15 1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il metanosulfonato;
- 1-{2-[2-(3-hidroxiazetidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona;
- 1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidin-3-il metanosulfonato;
- 1-(2-{2-[3-(piperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil}piperidin-2-ona;
- (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acetato de metilo;
- 20 1-(2-{2-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil}piperidin-2-ona;
- ácido (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acético;
- 1-(3-{2-[3-(6-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
- 1-(3-{2-[3-(6-hidroxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
- 4-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina;
- 25 1-[4-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]piperidin-2-ona;
- [1-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il]acetaldehído;
- 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
- 1-[5-(trifluorometil)-3-vinilpiridin-2-il]piperidin-2-ona;
- 5-fluoro-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinaldehído;
- 30 1-[5-fluoro-3-(2-metoxivinil)piridin-2-il]piperidin-2-ona; y
- [5-fluoro-2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]acetaldehído.

Los compuestos de la presente invención son para su uso como un medicamento, en el tratamiento agudo o profiláctico de la migraña.

- 35 Los métodos de la invención comprenden la administración a un mamífero (preferiblemente un ser humano) que sufre de migraña de un compuesto según la invención en una cantidad suficiente para aliviar o prevenir el trastorno o afección.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero no limitado a una que contiene de 0,1 a 2000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg, más preferiblemente de 0,1 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

El término "tratamiento" como se usa en la presente memoria, incluye el tratamiento curativo y el tratamiento profiláctico.

Por "profiláctico" se entiende la prevención de la aparición o recurrencia de un trastorno o afección.

5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Para tratar enfermedades, los compuestos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear a una dosis diaria eficaz y se pueden administrar en forma de una composición farmacéutica.

10 Por lo tanto, otra forma de realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Para preparar una composición farmacéutica según la invención, se mezclan íntimamente uno o más de los compuestos de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con un diluyente o vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de preparación de compuestos conocidas por los facultativos expertos.

Los diluyentes y vehículos adecuados pueden tomar una variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada, por ejemplo, oral, rectal, parenteral o intranasal.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, parenteral, es decir, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, intratecal, transdérmica (parche), por inhalación o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas y, por ejemplo, pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes, gomas de mascar y similares.

25 Con este fin, el ingrediente activo se puede mezclar con un diluyente inerte o un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como almidón o lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas también pueden contener un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un disgregante tal como ácido alginico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante tal como sacarosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente aromatizante tal como menta o salicilato de metilo.

30 La invención contempla también composiciones que pueden liberar la sustancia activa de una manera controlada.

Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para administración parenteral están en formas convencionales tales como soluciones o suspensiones acuosas u oleosas generalmente contenidas en ampollas, jeringas desechables, viales de vidrio o de plástico o recipientes para perfusión.

35 Además del ingrediente activo, estas soluciones o suspensiones también pueden contener, opcionalmente, un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etilendiamino-tetra-acético, tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

40 Estas formas farmacéuticas se preparan usando métodos que son utilizados rutinariamente por los farmacéuticos.

45 La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas puede estar dentro de un amplio intervalo de concentraciones y depende de una diversidad de factores tales como el sexo, edad, peso y condición médica del paciente, así como del método de administración. Por lo tanto la cantidad de compuesto de la fórmula I en las composiciones para administración oral es al menos del 0,5 % en peso y puede ser hasta del 80 % en peso con respecto al peso total de la composición.

Para composiciones orales, la dosis diaria está en el intervalo de 0,1 mg a 2000 mg de compuestos de fórmula I. Para composiciones orales, la unidad de dosificación está en el intervalo de 0,1 mg a 1000 mg de compuestos de fórmula I, preferiblemente de 0,1 mg a 500 mg.

50 En las composiciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de la fórmula I presente es al menos del 0,5 % en peso y puede ser hasta del 33 % en peso con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la dosificación unitaria está en el intervalo de 0,1 mg a 2000 mg de los compuestos de la fórmula I.

La dosis diaria puede estar comprendida dentro de una amplia gama de unidades de dosificación de compuestos de fórmula I y generalmente está en el intervalo de 0,1 a 2000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1000 mg. Sin embargo, se debe entender que las dosis específicas se pueden adaptar a casos particulares dependiendo de los requerimientos individuales, a discreción del médico.

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran cómo se pueden sintetizar los compuestos cubiertos por la fórmula (I). Se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no se pretende, ni deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica apreciarán que las variaciones y modificaciones rutinarias de los siguientes ejemplos pueden estar dentro del alcance de la invención, como se define en las reivindicaciones anexas.

Los espectros de RMN se registran en un Espectrómetro BRUKER AVANCE 400 de RMN equipado con una estación de trabajo Linux que ejecuta el software XWIN NMR 3.5 y una cabeza de sonda de 5 mm inversa $^1\text{H}/\text{BB}$, o un BRUKER DRX 400 NMR equipado con un SG Fuel que ejecuta el software XWIN NMR 2.6 y una cabeza de sonda triple de 5 mm de geometría inversa $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{19}\text{F}$. El compuesto se investiga en una solución de d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo) a una temperatura de sonda de 300 K y a una concentración de 10 mg/ml. El instrumento está bloqueado en la señal de deuterio de d_6 -dimetilsulfóxido (o d_3 -cloroformo). Los desplazamientos químicos se dan en ppm campo abajo de TMS (tetrametilsilano) que se toma como patrón interno.

Los análisis de HPLC se realizan usando un sistema de HPLC de la serie Agilent 1100 montado con una columna de Waters XBridge MS C18, 5 μm , 150 X 4,6 mm. El gradiente va de 100% del disolvente A (agua/acetonitrilo/solución de formiato amónico 85/5/10 (v/v/v)) a 100% del disolvente B (agua/acetonitrilo/solución de formiato amónico 5/85/10 (v/v/v)) en 6 minutos con una retención a 100% de B de 5 minutos. El caudal se fija a 1,8 ml/min durante 6 minutos después se aumenta a 2,3 ml/min durante 2 minutos con una retención a 2,3 ml/min durante 3 minutos. Una fracción de 1/25 se usa justo antes de la fuente API. La cromatografía se lleva a cabo a 45° C. La solución de formiato amónico (pH~8,5) se prepara por disolución de formiato amónico (630 mg) en agua (1 l) y adición de hidróxido amónico al 30% (500 μl).

Las medidas espectrométricas de masas en modo LC/MS se realizan como se indica a continuación:

Condiciones HPLC

- Para la elución básica, los análisis se realizan utilizando:
 - un sistema WATERS Alliance HPLC con detector de diodos montado con WATERS XBridge MS columna C18, de 5 μm , 150 x 4,6 mm. El gradiente va de 100% del disolvente A (agua/acetonitrilo/solución de formiato amónico 85/5/10 (v/v/v)) a 100% del disolvente B (agua/acetonitrilo/solución de formiato amónico 5/85/10 (v/v/v)) en 6 minutos con una retención a 100% de B de 5 minutos. El caudal se fija a 1,8 ml/min durante 6 minutos, y después se aumenta a 2,3 ml/min durante 2 minutos con una retención a 2,3 ml/min durante 3 minutos. Una fracción de 1/25 se usa justo antes de la fuente API. La cromatografía se lleva a cabo a 45° C. La solución de formiato amónico (pH~8,5) se prepara por disolución de formiato amónico (630 mg) en agua (1 l) y adición de hidróxido amónico al 30% (500 μl).
 - Un sistema de WATERS Acquity UPLC con detector de diodos montados con una columna UPLC BEH C18, de 1,7 μm , 100 x 2,1 mm. El gradiente va desde una mezcla de solución A/solución B 99/1 (v/v) a disolvente A/disolvente B 5/95 (v/v) en 4,5 minutos con una retención de 2 minutos. El caudal se establece a 0,4 ml/minuto durante 4,5 minutos después se aumenta a 0,5 ml/minuto con una retención a 0,5 ml/minuto durante 2 minutos, sin división antes de la fuente de API. La cromatografía se lleva a cabo a 55° C. El disolvente A (pH~8,5) se prepara por dilución de formiato amónico (63 mg) en agua (1 l) y adición de hidróxido amónico al 30% (50 μl), el disolvente B es acetonitrilo.
- Para las eluciones ácidas, los análisis se llevan a cabo utilizando un sistema WATERS Alliance HPLC con un detector de matriz de diodos montado con una columna de Waters Sunfire MS C18, 5 μm , 150 X 4,6 mm. El gradiente va de 100% del disolvente A (agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético solución 85/5/10 (v/v/v)) a 100% del disolvente B (agua/acetonitrilo/solución de ácido trifluoroacético 5/85/10 (v/v/v)) en 6 minutos con una retención al 100% B de 5 minutos. El caudal se fija a 1,8 ml/min durante 6 minutos después se aumenta a 2,3 ml/min durante 2 minutos con una retención a 2,3 ml/min durante 3 minutos. Una división de 1/25 se usa justo antes de la fuente API. La cromatografía se lleva a cabo a 45° C. La solución de ácido trifluoroacético se prepara con agua, acetonitrilo y ácido trifluoroacético (49,75/49,75/0,5, v/v/v) y tiene un pH de alrededor de 2.

Condiciones de MS

Las muestras se disuelven en acetonitrilo/agua 70/30 (v/v) a la concentración de alrededor de 250 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los espectros API (+ o -) se realizan usando:

ES 2 546 317 T3

- un espectrógrafo de masas de trampa de ión FINNIGAN LCQ. La fuente APCI opera a 450° C y el calentador capilar a 160 °C. La fuente ESI opera a 3,5 kV y el calentador capilar a 210° C.
- un espectrómetro de masas SQD Waters con una fuente ESI y cuadrupolo único. Los parámetros de la fuente son los siguientes: voltaje capilar ESI 3,0 kV, voltaje del extractor y el cono 25 y 2 V respectivamente, temperatura del bloque de la fuente 130° C, temperatura de desolvatación 370° C, flujo de gas del cono 120 l/hora (nitrógeno), flujo de gas de desolvatación 800 l/hora.
- un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple Quattro Micro Waters con una fuente ESI. Los parámetros de la fuente son los siguientes: el voltaje capilar de ESI 2,8 kV, el voltaje del extractor y el cono 30 y 2 V respectivamente, la temperatura del bloque de la fuente 120° C, la temperatura de desolvatación 320° C, el flujo de gas del cono 120 l/hora (nitrógeno), el flujo de gas de desolvatación 550 l/hora.
 - Las medidas espectrométricas de masas en modo DIP/EI se realizan como se indica a continuación: las muestras se vaporizan por calentamiento de la sonda desde 50° C a 250° C en 5 minutos. Los espectros EI (impacto de electrón) se registran utilizando un espectrómetro de masa cuadrupolo de tandem FINNIGAN TSQ 700. La fuente de temperatura se fija a 150° C.
 - Las mediciones espectrométricas de masas en un espectrómetro de masa de cuadrupolo de tandem TSQ 700 (Finnigan MAT) en modo GC/MS se llevan a cabo con un modelo de cromatografía de gases 3400 (Varian) equipado con un inyector split/splitless y una columna de sílice fundida DB-5MS (15 m x 0,25 mm D.I., 1 µm) de J&W Scientific. Se usa helio (pureza de 99,999%) como gas portador. El inyector (automuestreador CTC A200S) y la línea de transferencia funcionan a 290 y 250° C, respectivamente. La muestra (1 µl) se inyecta en modo no fraccionado y la temperatura de la estufa se programa como se indica a continuación: 50° C durante 5 minutos, aumentando hasta 280° C (23° C/minuto) y manteniendo durante 10 minutos. El espectrómetro TSQ 700 funciona en modo de impacto electrónico (EI) o de ionización química (CI/CH₄) (intervalo de masas 33 - 800, tiempo de exploración 1,00 segundos). La temperatura de la fuente se fija a 150° C.
 - Las medidas de espectrometría de masas de alta resolución se llevan a cabo en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo de Waters LCT Time equipado con una fuente de ESI. Los parámetros de la fuente son como sigue: voltaje del capilar de ESI 2,5 kV, voltaje del cono 135 V, temperatura del bloque de la fuente 135° C, temperatura de desolvatación 350° C, flujo del gas del cono 20 l/hora (nitrógeno), flujo del gas de desolvatación 800 l/hora. El detector se fija con un tubo de vuelo a 7,2 kV y un detector MCP a 2.500 V.

La rotación específica se registra en un polarímetro Perkin-Elmer 341. El ángulo de rotación se registra a 25° C en soluciones de metanol, a 589 nm o 365 nm.

Los puntos de fusión se determinan en un fusionómetro de tipo Tottoli Büchi 535 o 545, y están sin corregir, o por la temperatura de inicio en un Perkin Elmer DSC 7.

- 35 Separaciones cromatográficas preparativas se llevaron a cabo en sílice esférica Kromasil, tamaño de partícula 10-13 µm 100 Å, usando columnas de compresión axial dinámica Novasep (80 mm DI), velocidad de flujo 140 ml/minuto. Las mezclas de disolventes se describen en los procedimientos individuales. Las separaciones de fase inversa se llevaron a cabo usando 500 g de o bien Kromasil C18 10 µm (condiciones neutras o ácidas) o bien Phenomenex Gemini C18 10 µm (condiciones básicas) en columnas de 80 mm DI con un caudal de 150 ml/min. Los productos se detectan a 215 nm a menos que se especifique de otra manera.

Las separaciones cromatográficas preparativas quirales se llevan a cabo usando un instrumento de cromatografía en fase líquida con varias mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C5 a C8 lineales, ramificados o cíclicos a ± 350 ml/minuto. Las mezclas de disolventes así como las columnas se describen en los procedimientos individuales.

- 45 Los experimentos que requieren la irradiación de microondas se realizan en un horno de microondas Biotage Initiator Sixty actualizado con la versión 2.0 del software operativo. Los experimentos se ejecutan de modo que alcancen la temperatura requerida tan pronto como sea posible (poder máximo de irradiación: 400 W, sin enfriamiento externo).

Ejemplo 1. Síntesis de aminas de la fórmula II.

Los dos enantiómeros se separan por cromatografía quiral (Fase: LUX-CELL-2; columna de 76x370 mm; 200 ml/min; eluyente: iPrOH/Heptano 30/70) para dar 2,5 g de enantiómero 1 **a1-5** (eluido primero) y 2,35 g de enantiómero 2 **a1-6** (eluido el segundo).

Rendimiento para **a1-5**: 45 %.

5 Rendimiento para **a1-6**: 42 %.

LC-MS (MH⁺): 291.

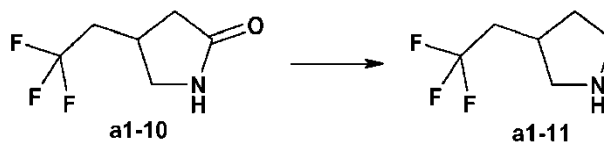
1.1.4 Síntesis de 2-(pirrolidin-3-il)benzamida, enantiómero 1 **a1-8**.

10 Se disuelve 3-(2-carbamoilfenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, enantiómero 1 **a1-5** (2,5 g, 8,61 mmoles, 1 equivalente) en etanol (100 ml). Se añade una solución saturada de HCl en EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se agita durante 20 horas y se evapora hasta la sequedad para dar 1,64 g de 2-(pirrolidin-3-il)benzamida, enantiómero 1 **a1-8** que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH⁺): 191. 2-(Pirrolidin-3-il)benzamida **a1-7** y 2-(pirrolidin-3-il)benzamida, el enantiómero 2 de **a1-9** pueden prepararse según el mismo método.

15 1.2 Síntesis de 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina **a1-11**.



20 A una solución de 4-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-ona **a1-10** (4,0 g, 23,9 mmoles, 1 equivalente) en THF recientemente destilado, se añade cuidadosamente a 0° C LiAlH₄ (2,27 g, 60 mmoles, 2,5 equivalentes). Después de completarse la adición, la mezcla se calienta a reflujo durante 1,5 horas en un frasco equipado con un condensador enfriado a -10° C. La mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente después con agua a 0° C y se filtra en una almohadilla de celita/MgSO₄. El filtrado se concentra a presión reducida a temperatura ambiente para dar 2,82 g de 3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina **a1-11**.

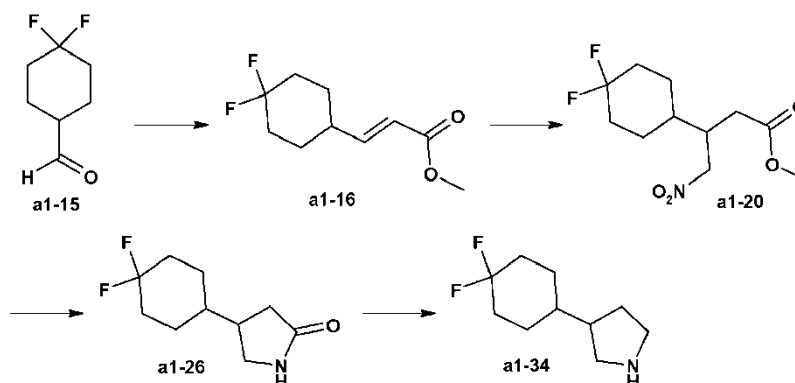
Rendimiento: 77 %.

LC-MS (MH⁺): 154.

25 Los siguientes compuestos intermedios se pueden sintetizar según el mismo método:

a1-12	(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina	LC-MS (MH ⁺): 154
a1-13	(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidina	LC-MS (MH ⁺): 154
a1-14	3-(2-cloro-2,2-difluoroetil)pirrolidina	LC-MS (MH ⁺): 170/172

1.3 Síntesis de 3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina **a1-34**.



1.3.1 Síntesis de 3-(4,4-difluorociclohexil)prop-2-enoato de metilo **a1-16**.

Se añade acetato de metil(trifenilfosforanilideno) (8,827 g, 26 mmoles, 1,1 equivalente) a temperatura ambiente a una solución de 4,4-difluorociclohexanocarbaldehído (3,55 g, 24 mmoles, 1 eq) enTHF seco (60 ml). La mezcla se agita durante 6 horas y el disolvente se evapora. Se añade hexano (50 ml) al producto bruto, la mezcla se coloca unos pocos minutos en un baño de ultrasonido, se agita durante 1 hora y se filtra. El filtrado se concentra a presión reducida para dar 4,05 g de 3-(4,4-difluorociclohexil)prop-2-enoato de metilo **a1-16**.

Rendimiento: 83 %.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (m, 1 H), 5,85 (m, 1 H), 3,75 (m, 3 H), 2,29 (m, 1 H), 2,12 (m, 3 H), 1,80 (m, 5 H), 1,56 (t, 2 H, J = 12,5 Hz).

10 Los siguientes intermedios pueden sintetizarse según el mismo método.

a1-17	3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)prop-2-enoato de metilo	GC-MS (MH ⁺): 170
a1-18	3-(tetrahydrofuran-2-il)prop-2-enoato de metilo	¹ H RMN δ 6,91 (dd, J = 15,7, 4,9 Hz, 1 H), 6,01 (dd, J = 15,7, 1,6 Hz, 1 H), 4,50 (m, 1 H), 3,86 (m, 6 H), 3,72 (s, 3 H), 2,12 (m, 2 H), 1,90 (m, 8 H), 1,68 (m, 1 H)
a1-19	3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)prop-2-enoato de metilo	¹ H RMN δ 6,81 (dd, J = 15,8, 7,2 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 3,88 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,72 (m, 3 H), 3,39 (m, 1 H), 3,24 (t, J = 10,4 Hz, 1 H), 2,47 (m, 1 H), 1,91 (m, 1 H), 1,66 (m, 2 H), 1,44 (m, 1 H)

1.3.2 Síntesis de 3-(4,4-difluorociclohexil)-4-nitrobutanoato de metilo **a1-20**.

Se disuelve 3-(4,4-difluorociclohexil)prop-2-enoato de metilo (4,054 g, 0,198 moles, 1 equivalente) en nitrometano (23 l, 0,423 moles, 21,3 equivalentes) y se añade 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (3,025 g, 0,198 moles, 1 equivalente) a temperatura ambiente. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con HCl 1 M y agua. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se evapora al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ al 100%) para dar 3-(4,4-difluorociclohexil)-4-nitrobutanoato de metilo **a1-20**.

Rendimiento: 68 %.

20 LC-MS (MH⁺): 266.

Los siguientes productos intermedios pueden sintetizarse según el mismo método.

a1-23	4-nitro-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)butanoato de metilo	LC-MS (MH ⁺): 232
a1-24	4-nitro-3-(tetrahydrofuran-2-il)butanoato de metilo	LC-MS (MH ⁺): 218
a1-25	4-nitro-3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)butanoato de metilo	LC-MS (MH ⁺): 232

25 El enantiómero 1 de 3-(4,4-difluorociclohexil)-4-nitrobutanoato de metilo **a1-21** (primer eluido) y el enantiómero 2 **a1-22** (segundo eluido) pueden obtenerse por cromatografía quiral de **a1-20** (fase: Chiralpak ASV; columna 50x490 mm; 80 ml/minuto; eluyente: i-PrOH/Heptano 50/50). Rendimiento para **a1-21**: 70%.

Rendimiento para **a1-22**: 70%.

LC-MS (MH⁺): 266.

1.3.3 Síntesis de 4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona **a1-26**.

30 Se disuelve 3-(4,4-difluorociclohexil)-4-nitrobutanoato de metilo **a1-20** (1,390 g, 5,24 mmoles, 1 equivalente) en metanol (35 ml) y se enjuaga níquel Raney (50 % enagua, 200 mg, 1,7 mmoles, 0,3 equivalentes) 3 veces con metanol y se añade a la solución. La mezcla se calienta durante la noche a 50° C en atmósfera de H₂ (20 bars). La mezcla se filtra después y se evapora a presión reducida para dar 4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona **a1-26**.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH+): 204.

Los siguientes productos intermedios pueden ser sintetizados según el mismo método.

a1-27	4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona enantiómero 1	LC-MS (MH+): 204
a1-28	4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona enantiómero 2	LC-MS (MH+): 204
a1-29	4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH+): 169
a1-32	4-(tetrahydrofuran-2-il)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH+): 156
a1-33	4-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirrolidin-2-ona	LC-MS (MH+): 170

- 5 4-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-2-ona enantiómero 1 **a1-30** (primer eluido) y el enantiómero 2 **a1-31** (segundo eluido) pueden obtenerse por cromatografía quiral de **a1-29** (fase de Chiracel OJ; disolvente: iPrOH/Heptano 30/70).

Rendimiento para **a1-30** y **a1-31**: rendimiento total antes de la separación quiral (en los 4 pasos, comenzando desde el correspondiente aldehído): 55 %.

LC-MS (MH+): 169.

- 10 1.3.4 Síntesis de 3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina **a1-34**.

Se añade hidruro de litio y aluminio (397,6 mg, 10,49 mmoles, 2 equivalentes) en porciones a 0° C a una solución de 4-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona **a1-26** (asumido cuantitativo desde el paso previo, 5,24 mmoles, 1 equivalente) en THF seco (10 ml). Se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante la noche, después se inactiva con agua a 0° C y se filtra con celita. El disolvente se evapora a presión reducida para dar 3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina **a1-34**.

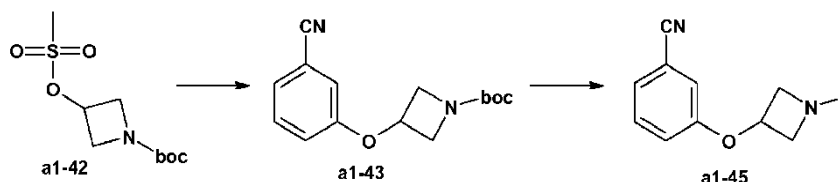
- 15

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH+): 190.

Los siguientes productos intermedios se pueden sintetizar según el mismo método.

a1-35	3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina enantiómero 1	LC-MS (MH+): 190
a1-36	3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidina enantiómero 2	LC-MS (MH+): 190
a1-37	3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidina	LC-MS (MH+): 156
a1-38	3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidina enantiómero 1	LC-MS (MH+): 156
a1-39	3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidina enantiómero 2	LC-MS (MH+): 156
a1-40	3-(tetrahydrofuran-2-il)pirrolidina;	LC-MS (MH+): 142
a1-41	3-(tetrahydro-2H-piran-3-il)pirrolidina	LC-MS (MH+): 142

1.4 Síntesis de 3-(azetidín-3-iloxi)benzonitrilo **a1-45**.1.4.1 Síntesis de 3-(3-cianofenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-43**.

5 Se añade 3-cianofenol (284 mg, 2,38 mmoles, 1,2 equivalentes) a una mezcla de 3-[(metilsulfonil)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,99 mmoles, 1 equivalente) y Cs_2CO_3 (2,27 g, 6,96 mmoles, 3,5 equivalentes) en DMF (20 ml). La reacción se calienta durante la noche a 80° C, y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade salmuera (100 ml) y la mezcla se extrae dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 y se evaporan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa (gradiente: acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OH}$ de 50/50/0,1 a 80/20/0,1) para dar 262,4 mg de 3-(3-cianofenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-43**.

Rendimiento: 48 %.

LC-MS (MH⁺): 275.

3-(5-Bromo-2-metoxifenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-44** puede sintetizarse según el mismo método.

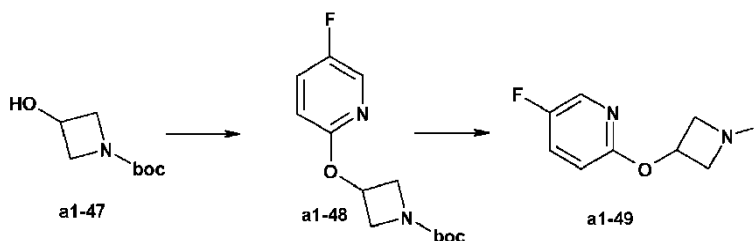
1.4.2 Síntesis de 3-(azetidín-3-iloxi)benzonitrilo **a1-45**.

15 Se añade ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de 3-(3-cianofenoxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-43** (260 mg, 0,95 mmoles, 1 equivalente) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se concentra a sequedad para dar 262,3 mg de 3-(azetidín-3-iloxi)benzonitrilo bruto **a1-45** como un aceite. Este aceite se utiliza en el paso siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 100 %.

20 LC-MS (MH⁺): 175.

3-(5-Bromo-2-metoxifenoxi)azetidina **a1-46** puede sintetizarse según el mismo método.

1.5 Síntesis de 2-(azetidín-3-iloxi)-5-fluoropiridina **a1-49**.1.5.1 Síntesis de 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-48**.

25 Se añaden terc-butóxido de potasio (1 M en THF, 14,4 ml, 14,4 mmoles, 5 equivalentes) y 2,5-difluoropiridina (498,3 mg, 4,33 mmoles, 1,5 equivalentes) a una mezcla de 3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-47** (500 mg, 2,89 mmoles, 1 equivalente) en DMSO (50 ml). La reacción se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añade (70 ml) de salmuera y agua (10 ml). La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran al vacío. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/Heptano 10/90) para dar 240 mg of 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-48**.

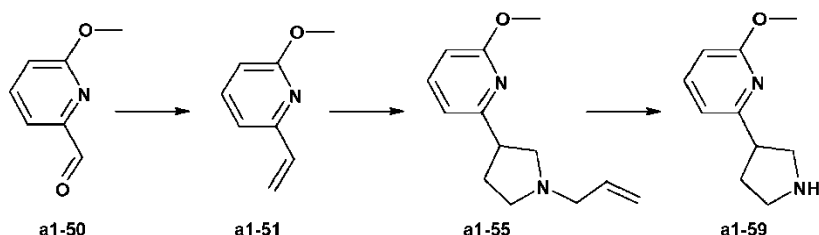
Rendimiento: 31 %.

LC-MS (MH⁺): 269.

1.5.2 Síntesis de 2-(azetidín-3-iloxi)-5-fluoropiridina **a1-49**.

35 2-(Azetidín-3-iloxi)-5-fluoropiridina **a1-49** puede prepararse por desprotección de 3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo **a1-48** como se describe en el ejemplo 1.4.2.

LC-MS (MH⁺): 169.

1.6 Síntesis de 2-metoxi-6-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-59**.1.6.1 Síntesis de 2-etenil-6-metoxipiridina **a1-51**.

5 A una suspensión de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (7,07 g, 19,8 mmoles, 1,1 equivalentes) en THF seco (50 ml) a 0° C se añade n-butil litio (1,6 M en ciclohexano, 12,5 ml, 19,8 mmoles, 1,1 equivalentes). Después de agitar a 0° C durante 20 minutos, se añade una solución de 6-metoxipiridina-2-carbaldehído **a1-50** (2,5 g, 18 mmoles, 1 equivalente) en THF seco (10 ml) gota a gota a la mezcla. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactiva con 3 gotas de agua, y se añade sal de Rochelle (10 g). La mezcla se filtra sobre Celita y MgSO₄. El residuo bruto se destila para dar 400 mg de 2-etenil-6-metoxipiridina pura **a1-51**.

Rendimiento: 16 %.

¹H RMN δ 7,51 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 17,0, 10,6 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,29 (dd, J = 17,2, 1,4 Hz, 1 H), 5,41 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H).

15 Alternativamente puede prepararse 2-etenil-4-metoxipirimidina **a1-52** y 2-etenil-6-(1H-pirazol-1-il)piridina **a1-54** por reacción de 2-bromo-4-metoxipirimidina con etenil(trifluoro)borato de potasio.

a1-52, LC-MS (MH⁺): 137.

a1-54, LC-MS (MH⁺): 172.

Alternativamente, puede prepararse 2-etenil-6-(propan-2-iloxi)piridina **a1-53** por reacción de 2-bromo-6-(propan-2-iloxi)piridina con tributil(etetil)estaño.

20 LC-MS (MH⁺): 400.

1.6.2 Síntesis de 2-metoxi-6-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]piridina **a1-55**.

25 A una solución de 2-etenil-6-metoxipiridina **a1-51** (400 mg, 3 mmoles, 1equivalente) en ácido trifluoroacético/diclorometano (200 µl/2 ml) se añade N-(metoximetil)-N-[(trimetilsilil)metil]prop-2-en-1-amina hasta que todo el estireno **a1-51** se consume. El disolvente se elimina al vacío y el residuo bruto se purifica por cromatografía básica de fase inversa sobre gel de sílice (gradiente: CH₃CN/H₂O/NH₄OH desde 50/50/0,1 a 80/20/0,1) para dar 210 mg de 2-metoxi-6-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]piridina pura **a1-55**.

Rendimiento: 30 %.

LC-MS (MH⁺): 219.

Los siguientes productos intermedios se pueden sintetizar según el mismo método.

a1-56	4-metoxi-2-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]pirimidina	LC-MS (MH ⁺): 220
a1-57	2-(propan-2-iloxi)-6-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]piridina	LC-MS (MH ⁺): 247
a1-58	2-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]-6-(1H-pirazol-1-il)piridina	LC-MS (MH ⁺): 255

30

1.6.3 Síntesis de 2-metoxi-6-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-59**.

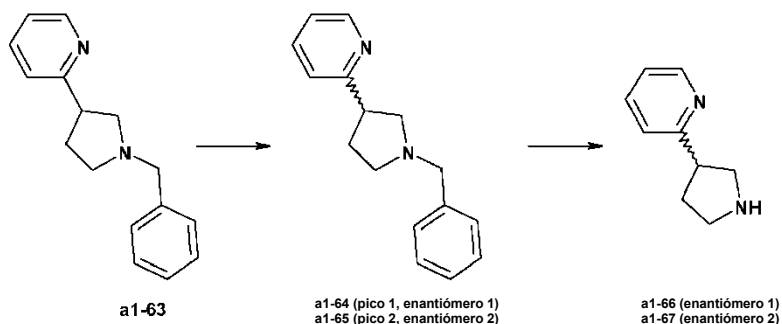
35 A una solución de 2-metoxi-6-[1-(prop-2-en-1-il)pirrolidin-3-il]piridina **a1-55** (218 mg, 1 mmol, 1 equivalente) en diclorometano (3 ml) se añaden el ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (470 mg, 3 mmoles, 3 equivalentes) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg) y la mezcla se calienta durante la noche a 40° C. La mezcla de reacción se carga en un cartucho de resina ácida de intercambio iónico, se lava con metanol (2x50 ml) y después se libera con una solución 1 M de amoniaco en metanol (20 ml) para dar 150 mg de 2-metoxi-6-(pirrolidin-3-il)piridina bruta **a1-59** que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 84%.

Los siguientes productos intermedios pueden sintetizarse según el mismo método.

a1-60	4-metoxi-2-(pirrolidin-3-il)pirimidina	-
a1-61	2-(propan-2-iloxi)-6-(pirrolidin-3-il)piridina	LC-MS (MH ⁺): 207
a1-62	2-(1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-3-il)piridina	LC-MS (MH ⁺): 215

1.7 Síntesis de los enantiómeros **a1-66** y **a1-67** de 2-(pirrolidin-3-il)piridina.



5

1.7.1 Síntesis de los enantiómeros **a1-64** y **a1-65** de 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)piridina.

Los enantiómeros **a1-64** y **a1-65** de 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)piridina se obtienen por cromatografía quiral de la mezcla racémica de **a1-63** (fase: Chiralpak AD; columna de 80*475 mm; 200 ml/min; eluyente: CH₃CN).

Enantiómero 1 de 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)piridina **a1-64**:

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, 1 H, J = 4,3 Hz), 7,58 (td, 1 H, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,33 (m, 4 H), 7,23 (m, 2 H), 7,09 (m, 1 H), 3,69 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,08 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 2,87 (m, 1 H), 2,69 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,10 (m, 1 H).

Enantiómero 2 de 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)piridina **a1-65**:

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, 1 H, J = 4,1 Hz), 7,58 (td, 1 H, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,33 (m, 4 H), 7,23 (m, 2 H), 7,09 (m, 1 H), 3,69 (m, 2 H), 3,55 (m, 1 H), 3,08 (t, 1 H, J = 8,6 Hz), 2,87 (m, 1 H), 2,69 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,11 (m, 1 H).

1.7.2 Síntesis del dicloruro del enantiómero 1 de 2-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-66**.

Al enantiómero 1 **a1-64** de 2-(1-bencilpirrolidin-3-il)piridina (10,01 g, 41,96 mmoles, 1 equivalente) en metanol (340 ml) se añade Pd/C (5%, 1,98 g). Se añade después una solución de formiato amónico (10,69 g, 167,83 mmoles, 4 equivalentes) en agua (55 ml) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se calienta durante 45 minutos a 68° C, y después se enfría a temperatura ambiente. El catalizador se elimina por filtración usando celita, se lava con metanol (60 ml) y los filtrados combinados se evaporan hasta sequedad. El residuo se disuelve en metanol (50 ml) y se evapora de nuevo. Se añade diclorometano (100 ml) al residuo, el sólido obtenido se filtra, se lava con diclorometano (30 ml) y los filtrados combinados se evaporan hasta sequedad para dar un aceite amarillo. Este aceite se disuelve en isopropanol (60 ml) y una mezcla de isopropanol (21 ml)/HCl 6N acuoso (21 ml, 3 equivalentes) se añade lentamente durante un periodo de 15 minutos a la solución. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, el precipitado obtenido se filtra, se lava con isopropanol (10 ml) y se seca al vacío durante 4 horas a 40° C para dar 7,90 g del dicloruro del enantiómero 1 de 2-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-66**. Rendimiento: 85%.

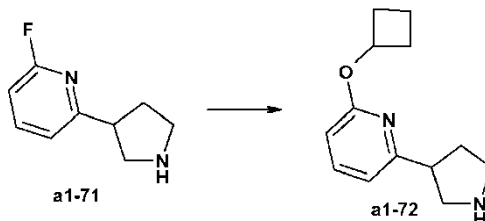
30 LC-MS (MH⁺): 149.

El dicloruro del enantiómero 2 de 2-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-67** se puede preparar según el mismo método. Rendimiento: 85%.

LC-MS (MH⁺): 149.

1.8 Separación quiral de 4-(pirrolidin-3-il)benzonitrilo **a1-68**.

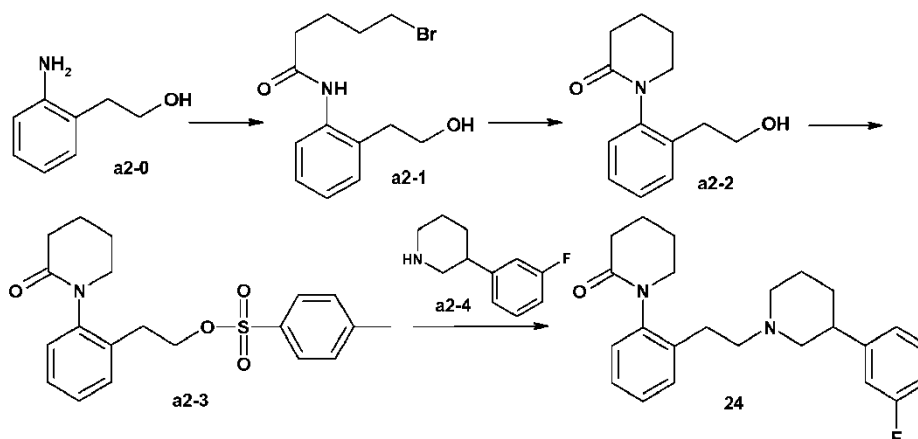
El enantiómero 1 de 4-(pirrolidin-3-il)benzonitrilo **a1-70** y el enantiómero 2 de 4-(pirrolidin-3-il)benzonitrilo **a1-69** pueden prepararse por cromatografía quiral de 4-(pirrolidin-3-il)benzonitrilo **a1-68**.

1.9 Síntesis de 2-(ciclobutiloxi)-6-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-72**.

Se añade terc-butoxido de potasio (337 mg, 3 mmoles, 3 equivalentes) en porciones a temperatura ambiente a una solución de ciclobutanol (144 mg, 2 mmoles, 2 equivalentes) en DMSO (2 ml) y la mezcla se agita durante 2 días. Se añade clorhidrato de 2-fluoro-6-(pirrolidin-3-il)piridina (202 mg, 1 mmol, 1 equivalente) en DMSO (2 ml) y la mezcla se agita durante 48 horas. Se añaden entonces diclorometano y agua a la mezcla de reacción, y las dos fases se separan después de una agitación vigorosa. La capa acuosa se extrae de nuevo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y el filtrado se condensa a presión reducida para dar 2-(ciclobutiloxi)-6-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-72**, **bruta** que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH⁺): 219.

15 **Ejemplo 2. Síntesis del oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]etil}fenil) piperidin-2-ona **24**.**2.1 Síntesis de 5-bromo-N-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]pentanamida **a2-1**.

Se enfría una solución de 2-(2-aminofenil)etanol **a2-0** (450 g, 3,28 moles, 1 equivalente) y trietilamina (332 g, 3,28 moles, 1 equivalente) en diclorometano (2 l) a -5° C y se añaden cloruro de bromovalerilo (654 g, 3,28 moles, 1 equivalente) en diclorometano (2 l) gota a gota sin exceder 0° C. La capa orgánica se lava con HCl 1N (4 x 2 l) y salmuera (1 x 2 l). La capa acuosa se extrae con diclorometano (1 x 2 l). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan al vacío para dar 1008 g de 5-bromo-N-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]pentanamida **a2-1**.

Rendimiento: 100%.

LC-MS (MH⁺): 301.

2.2 Síntesis de 1-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]piperidin-2-ona **a2-2**.

Se enfría una solución de 5-bromo-N-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]pentanamida **a2-1** (938 g, 3,28 moles, 1 equivalente) en THF (6 l) a -5° C. Se añade terc-butoxido de potasio (552 g, 4,92 moles, 1,5 equivalentes) en porciones, sin exceder 0° C, y después la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con una solución acuosa saturada de NaCl (3 x 2 l). Las capas acuosas se extraen con diclorometano (2 x 2 l), las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se condensan a presión reducida. El residuo se recrystaliza de terc-butil metil éter para dar 510 g de 1-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]piperidin-2-ona **a2-2**.

Rendimiento: 71%.

LC-MS (MH⁺): 220.

2.3 Síntesis de 2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil 4-metilbencenosulfonato **a2-3**.

5 Se añaden dimetilaminopiridina (1,83 g, 15 mmoles, 0,05 equivalentes) y trietilamina (63,5 ml, 450 mmoles, 1,5 equivalentes) a una solución de 1-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]piperidin-2-ona **a2-2** (65,7 g, 300 mmoles, 1 equivalente) en diclorometano (250 ml) a 0° C. La mezcla se agita a 0° C durante 15 minutos, y después se añade una solución de cloruro de 4-toluenosulfonilo (63 g, 330 mmoles, 1,1 equivalentes) en diclorometano (250 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta entonces a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se lava con agua, y 1 N HCl, después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora al vacío. El residuo se purifica por
10 cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: CH₂Cl₂/MeOH desde 100/0 a 98/2) para dar 99 g de 2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil 4-metilbencenosulfonato **a2-3**.

Rendimiento: 88%.

LC-MS (MH⁺): 374.

2.4 Síntesis del oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]etil}fenil) piperidin-2-ona **24**.

15 Se añaden el clorhidrato de 3-(3-fluorofenil)piperidina **a2-4** (432 mg, 2 mmoles, 1 equivalente) y K₂CO₃ (829 mg, 6 mmoles, 3 equivalentes) a una solución de 2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil 4-metilbencenosulfonato **a2-3** (747 mg, 2 mmoles, 1 equivalente) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 85° C, después se filtra y el filtrado se condensa a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa básica sobre gel de sílice (gradiente CH₃CN/H₂O/NH₄OH desde 50/50/0,1 a 80/20/0,1) para dar 472 mg (1,24 mmoles) de
20 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona como una base libre. Se añaden ácido oxálico (111 mg, 1,24 mmoles, 1 equivalente) al residuo disuelto en éter dietílico. El precipitado obtenido se filtra y se seca al vacío para dar 517 mg del oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **24**.

Rendimiento: 55%.

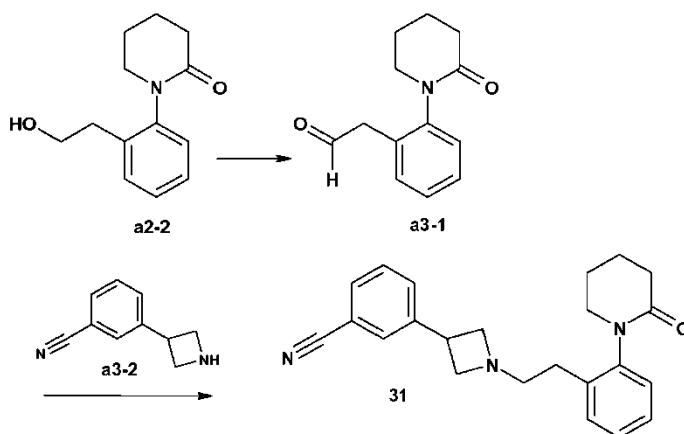
LC-MS (MH⁺):381.

25 Los compuestos **1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 48, 49, 51, 53, 54, 56, 57, 67, 69, 73, 75, 76, 77, 78** y **81** pueden sintetizarse según el mismo método.

Los compuestos **12** y **13** pueden obtenerse por cromatografía quiral de **3**.

Los compuestos **19** y **20** pueden obtenerse por cromatografía quiral de **6**.

Ejemplo 3. Síntesis del oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)benzonitrilo **31**.



30

3.1 Síntesis de [2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]acetaldehído **a3-1**.

35 Se añade el periodinano de Dess Martin (3,36 g, 7,91 mmoles, 1,3 equivalentes) en porciones con agitación a 1-[2-(2-hidroxi)etil]fenil]piperidin-2-ona **a2-2** (1,33 g, 6,09 mmoles, 1 equivalente) en diclorometano (40 ml). Después de unas pocas horas se añade más periodinano de Dess Martin (1,29 g, 3,04 mmoles, 0,5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, después se filtra y se evapora hasta sequedad para dar [2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]acetaldehído bruto **a3-1**, que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

3.2 Síntesis del oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)benzónitrilo **31**.

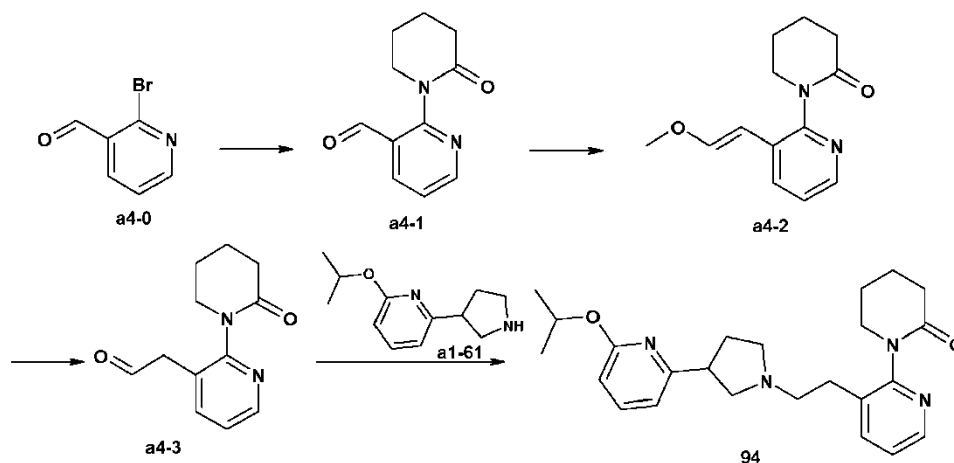
Se añade a [2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]acetaldehído **a3-1** (108,6 mg, 0,5 mmoles, 1 equivalente) y 3-(azetidín-3-il)benzónitrilo **a3-2** (97,33 mg, 0,5 mmoles, 1 equivalente) en metanol (4 ml) ácido acético (42,9 μ l, 0,75 mmoles, 1,5 equivalentes) y después NaBH_3CN (94,3 mg, 1,5 mmoles, 3 equivalentes). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se carga entonces en un cartucho de resina ácida de intercambio de iones (2 g) prelavada con metanol. El cartucho se lava dos veces con aproximadamente 3 volúmenes de columna de metanol, y después se eluye con 3 volúmenes de columna de 1M NH_3 en metanol. Este eluato se evapora hasta sequedad para dar 141 mg de un material crudo que se purifica por cromatografía en fase inversa (modo básico; gradiente: $\text{H}_2\text{O}/\text{acetónitrilo}/\text{NH}_4\text{OH}$ desde 60/40/0,1 a 30/70/0,1 en 10 minutos). El residuo obtenido se redissuelve en acetona (aproximadamente 3 ml), y después de la adición de ácido oxálico (22,7 mg, 0,25 mmoles, 1 equivalente), aparece lentamente un precipitado. Este precipitado se filtra, se lava con éter dietílico y se seca durante la noche al vacío a 40° C para dar 69,6 mg del oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)benzónitrilo **31**.

Rendimiento: 31%.

LC-MS (MH⁺):360.

Los compuestos **23**, **30**, **32**, **44**, **45**, **47**, **52**, **58**, **59**, **60**, **61**, **62**, **65**, **66** y **68** pueden sintetizarse según el mismo método.

Ejemplo 4. Síntesis del oxalato de 1-[3-(2-[3-[6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]piperidín-1-il]etil)piridin-2-il]piperidín-2-ona **94**.



4.1 Síntesis de 2-(2-oxopiperidin-1-il)piridina-3-carbaldehído **a4-1**.

Se disuelve 2-bromopiridina-3-carbaldehído **a4-0** (0,5 g, 2,7 mmoles, 1 equivalente) en 1,4-dioxano seco degaseado (15 ml). Se añaden piperidín-2-ona (0,4 g, 4,03 mmoles, 1,5 equivalentes), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,31 g, 0,538 mmoles, 0,2 equivalentes), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,123 g, 0,134 mmoles, 0,05 equivalentes) y carbonato de cesio (1,752 g, 5,376 mmoles, 2 equivalentes). La mezcla se calienta en un tubo sellado en un horno de microondas a 120° C durante 45 minutos. La suspensión obtenida se filtra sobre celita y la celita se lava con 1,4-dioxano. El filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se dispersa entonces en acetato de etilo, se somete a sonicación, se filtra y el filtrado se evapora a presión reducida para dar 1,1 g de 2-(2-oxopiperidin-1-il)piridina-3-carbaldehído bruto **a4-1** que se usa en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 50%.

LC-MS (MH⁺): 204.

4.2 Síntesis de 1-[3-(2-metoxietenil)piridin-2-il]piperidín-2-ona **a4-2**.

Se disuelve cloruro de metoximetil-trifenilfosfonio (3,59 g, 10,48 mmoles, 1,3 equivalentes) en tetrahidrofurano seco (150 ml) bajo nitrógeno. Esta solución se enfría a 0° C y se añade *tert*-butóxido de potasio (1,085 g, 9,67 mmoles, 1,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 30 minutos. Se añade una solución de 2-(2-oxopiperidin-1-il)piridina-3-carbaldehído bruto **a4-1** (4,2 g, 8,06 mmoles, 1 equivalente) en THF seco (50 ml), después la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. El disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se extrae con acetato de etilo, se agita, se filtra y la torta sólida se lava con

acetato de etilo (2 veces). El filtrado se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 100/0/0 a 97/3/0,3). El producto obtenido se vuelve a disolver en metanol, se pasa por una columna ácida, se lava con metanol y se libera con amoníaco 1 M en metanol. El disolvente se evapora a presión reducida para dar 540 mg de 1-[3-(2-metoxietenil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **a4-2**.

5 Rendimiento: 11%.

LC-MS (MH⁺): 233.

4.3 Síntesis de [2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]acetaldehído **a4-3**.

10 Se disuelve 1-[3-(2-metoxietenil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **a4-2** (0,340 g, 1,464 mmoles, 1 equivalente) en una mezcla de ácido fórmico y agua (10 ml/0,5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 50° C durante la noche. El disolvente se elimina a presión reducida para dar [2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]acetaldehído bruto **a4-3** que se utiliza en el paso siguiente sin purificación adicional.

LC-MS (MH⁺): 219.

4.4 Síntesis de oxalato de 1-[3-(2-{3-[6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **94**.

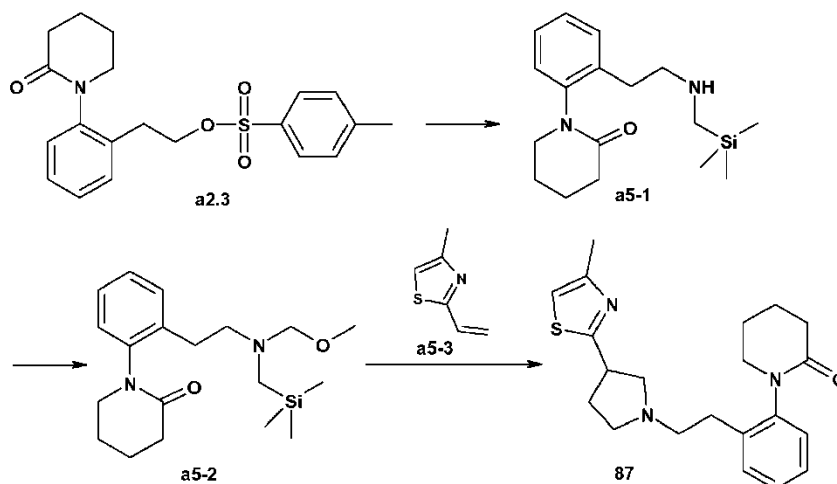
15 Se disuelve 2-(propan-2-iloxi)-6-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-61** (0,302 g, 1,464 mmoles, 1 equivalente) en metanol (15 ml) y la solución se enfría a 0° C. Se añaden ácido acético (0,527 g, 8,784 mmoles, 6 equivalentes), N,N,-diisopropiletilamina (0,378 g, 2,928 mmoles, 2 equivalentes) y cianoborohidruro de sodio (0,552 g, 8,784 mmoles, 6 equivalentes). La mezcla de reacción se agita durante 5 minutos, y después se vierte sobre [2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]acetaldehído bruto **a4-3** (1,46 mmoles, 1 equivalente) enfriado a 0°. Después de 10 minutos a 0° C, la
20 mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Se añade ácido clorhídrico 1 N hasta pH ácido. La solución se pasa por una columna ácida, se lava con metanol y después se libera con amoníaco 1 M en metanol. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por LC-MS básica de fase inversa (gradiente CH₃CN/H₂O/NaHCO₃ de 5/95/0,5 a 95/5/0,5). El residuo de evaporación se disuelve en un mínimo de acetona y se añade ácido oxálico (1 equivalente) para formar la sal. Se separa el disolvente a presión reducida. El residuo se extrae con éter dietílico, la mezcla se agita, se sonica y se filtra. El precipitado se lava con éter dietílico (2 veces)
25 para dar 75 mg de oxalato de 1-[3-(2-{3-[6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **94**.

Rendimiento: 12,5%.

LC-MS (MH⁺): 409.

Los compuestos **63**, **70**, **71**, **79**, **80**, **88**, **89**, **90**, **91**, **92**, **93**, **95**, **96**, **97**, **98**, **99**, **100**, **101**, **102**, **103**, **104**, **105** y **106** pueden sintetizarse según el mismo método.

30 Ejemplo 5. Síntesis de oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **87**.



5.1 Síntesis de 1-[2-(2-[[trimetilsilil]metil]amino)etil]fenil]piperidin-2-ona **a5-1**.

35 A 2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil 4-metilbencenosulfonato **a2-3** (22,4 g, 0,060 moles, 1 equivalente) en acetonitrilo (100 ml) se añade 1-(trimetilsilil)metanamina (6,8 g, 0,066 moles, 1,1 equivalentes) y K₂CO₃ (16,6 g, 0,120 moles, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se calienta a 85° C durante 2 horas bajo nitrógeno. Después de la filtración el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía básica en fase inversa (gradiente CH₃CN/H₂O/NaHCO₃ de 50/50/0,1 a 80/20/0,1) para dar 7,66 g de 1-[2-(2-[[trimetilsilil]metil]amino)etil]fenil]piperidin-2-ona **a5-1**.

Rendimiento: 42%.

LC-MS (MH+): 305.

5.2 Síntesis de 1-[2-(2-((metoximetil)((trimetilsilil)metil)amino)etil)fenil]piperidin-2-ona **a5-2**.

5 Se añade 1-[2-(2-((trimetilsilil)metil)amino)etil)fenil]piperidin-2-ona **a5-1** (912 mg, 3 mmoles, 1 equivalente) despacio a -10°C a una solución de metanol (220 μl , 5,4 mmoles, 1,8 equivalentes) y formaldehído acuoso (37%, 600 μl). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 1 hora. Se añade carbonato potásico (2 g) y la mezcla se agita 1 hora a 0°C . Se añade diclorometano (15 ml), la mezcla obtenida se seca sobre MgSO_4 , se filtra, y el filtrado se concentra a vacío para dar 2,34 g de 1-[2-(2-((metoximetil)((trimetilsilil)metil)amino)etil)fenil]piperidin-2-ona **a5-2**.

Rendimiento: 99%.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7,23 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 7,04 (dd, $J_1 = 5,0$ Hz, $J_2 = 3,6$ Hz, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 3,35 (m), 3,18 (s, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 1,90 (m, 4 H), 1,67 (m, 1 H), 0,03 (m, 9 H)

5.3 Síntesis de 2-etenil-4-metil-1,3-tiazol **a5-3**.

15 En un matraz redondo de tres bocas bajo argón, se añade lentamente BuLi (1,6 M solución en hexano, 3,43 ml, 5,5 mmoles, 1,1 equivalentes) a bromuro de metil(trifenil)fosfonio (1,79 g, 5 mmoles, 1 equivalente) en THF (15 ml) sin exceder los 5°C . Después de 1 hora bajo agitación a 0°C , se añade 4-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído (635 mg, 5 mmoles, 1 equivalente). Se permite que la mezcla de reacción retome la temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se inactiva con sal de Rochelle (tartrato de potasio y sodio) (2 g) y 3 gotas de agua. La mezcla se diluye con éter dietílico y se seca sobre sulfato magnésico. Los disolventes se eliminan al vacío y el producto bruto se destila ($\pm 60^{\circ}\text{C}$; 10^{-2} Bar) para dar 335 mg de 2-etenil-4-metil-1,3-tiazol **a5-3** como un aceite claro.

20

Rendimiento: 54%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 6,87 (dd, $J_1 = 17,5$ Hz, $J_2 = 10,9$ Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,01 (d, $J = 17,5$ Hz, 1 H), 5,50 (d, $J = 10,9$ Hz, 1 H), 2,44 (s, 3 H).

Los productos intermedios siguiente se pueden sintetizar según el mismo procedimiento.

a5-4	3-etenil-2-fluoropiridina	LC-MS (MH+): 123
a5-5	2-etenil-3-fluoropiridina	^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,27 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 7,26 (t, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 6,90 (dd, $J_1 = 17,4$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz, 1 H), 6,32 (dd, $J_1 = 17,4$ Hz, $J_2 = 1,1$ Hz, 1 H), 5,49 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H)

25

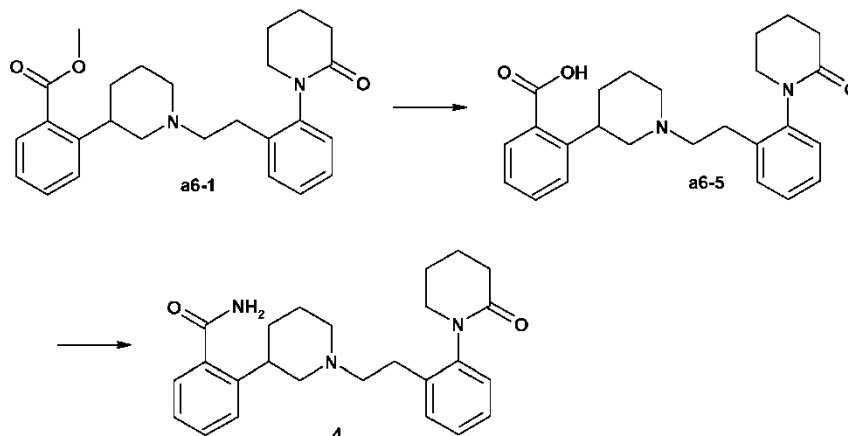
5.4 Síntesis del oxalato de 1-(2-[2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]etil]fenil]piperidin-2-ona **87**.

30 Se añade lentamente a 0°C , 1-[2-(2-((metoximetil)((trimetilsilil)metil)amino)etil)fenil] piperidin-2-ona **a5-2** (696 mg, 2 mmoles, 2 equivalentes) a 2-etenil-4-metil-1,3-tiazol **a5-3** (125 mg, 1 mmol, 1 equivalente) diluido en diclorometano/TFA (90 μl /10 μl). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía básica en fase inversa sobre gel de sílice (gradiente: acetonitrilo/ H_2O / NH_4OH de 30/70/0,1 a 60/40/0,1 en 10 minutos). El producto se disuelve en un mínimo de acetona y se añade ácido oxálico (1 equivalente) para formar la sal que se filtra, se lava con éter dietílico y se seca al vacío para dar 215 mg de oxalato de 1-(2-[2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]etil]fenil]piperidin-2-ona **87**.

35 Rendimiento: 47%.

LC-MS (MH+): 370.

Los compuestos **64**, **74**, **82**, **83** y **84** se pueden sintetizar según el mismo método.

Ejemplo 6. Síntesis del oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida 4.**6.1 Síntesis de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoato de metilo a6-1.**

- 5 Puede prepararse el 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoato de metilo **a6-1** según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.4.

LC-MS (MH⁺): 421.

Este es también el caso de los compuestos siguientes:

a6-2	2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoato de metilo	LC-MS (MH ⁺): 407
a6-3	2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoato de metilo enantiómero 1	LC-MS (MH ⁺): 407
a6-4	2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoato de metilo enantiómero 1	LC-MS (MH ⁺): 407

6.2 Síntesis del ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico a6-5.

- 10 2-(1-{2-[2-(2-Oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoato de metilo **a6-1** (0,35 g, 0,84 mmoles, 1 equivalente) se disuelve en metanol (5 ml). Se añade NaOH 5 N (0,84 ml, 4,20 mmoles, 5 equivalentes) y la mezcla se calienta a 80° C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo obtenido se disuelve en MeOH, se filtra y se evapora para dar 0,34 g de ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico bruto **a6-5** que se usa en el próximo paso sin más purificación.
- 15 Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH⁺): 407.

Los siguientes productos intermedios pueden sintetizarse según el mismo método.

a6-6	ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico	LC-MS (MH ⁺): 393
a6-7	ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico enantiómero 1	LC-MS (MH ⁺): 393
a6-8	ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico enantiómero 2	LC-MS (MH ⁺): 393

6.3 Síntesis del oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida 4.

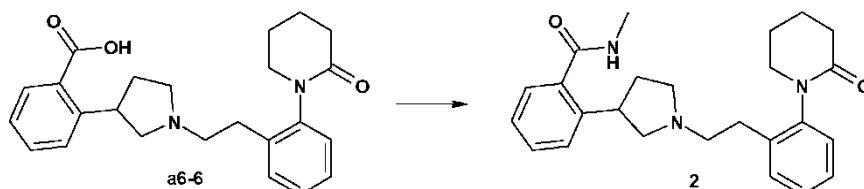
- 20 Se disuelve el ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico **a6-5** (0,34 g, 0,84 mmoles, 1 equivalente) en diclorometano anhidro. Se burbujea amoníaco gaseoso a través de la solución durante 15 minutos a 0° C. Se añade BOP (0,56 g, 1,27 mmoles, 1,5 equivalentes) y la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente mientras que se mantiene la corriente de amoníaco. La mezcla se evapora a sequedad y se vuelve a disolver en diclorometano. La capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso al 10%, se seca sobre MgSO₄ y se concentra al vacío. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa (gradiente: acetonitrilo/H₂O/TFA de 20/80/0,1 a
- 25

50/50/0,1). La solución se pasa por una columna ácida, se lava con metanol y después se libera con amoníaco 1 M en metanol. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se recrystaliza de acetato de etilo como una sal de ácido oxálico para dar 62 mg de oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida **4**.

Rendimiento: 15%.

5 LC-MS (MH⁺): 406.

Ejemplo 7. Síntesis del oxalato de N-metil-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida **2.**

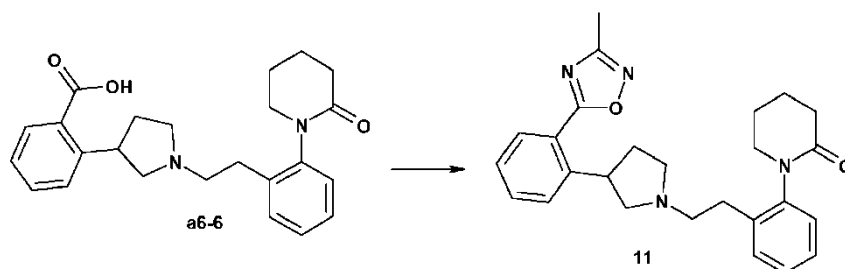


El ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico **a6-6** (0,67 g, 1,71 mmoles, 1 equivalente) se disuelve en diclorometano (13 ml). Se burbujea MeNH₂ gaseoso a través de la solución durante 5 minutos a 0° C. Se añade BOP (1,13 g, 2,56 mmoles, 1,5 equivalentes) y se mantiene una corriente de MeNH₂ durante 5 minutos. Se deja que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente, se agita durante la noche, y después se concentra al vacío. El residuo se vuelve a disolver en diclorometano, la capa orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ acuosa al 10%, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 94/6/0,6) seguido de HPLC de fase inversa (gradiente: acetonitrilo/H₂O/NH₄OH (acuoso, 0,1%) de 30/60/10 a 60/30/10 en 15 minutos). El residuo se recrystaliza de acetato de etilo como una sal de ácido oxálico para dar 250 mg de oxalato de N-metil-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida **2**.

Rendimiento: 36%.

LC-MS (MH⁺): 406.

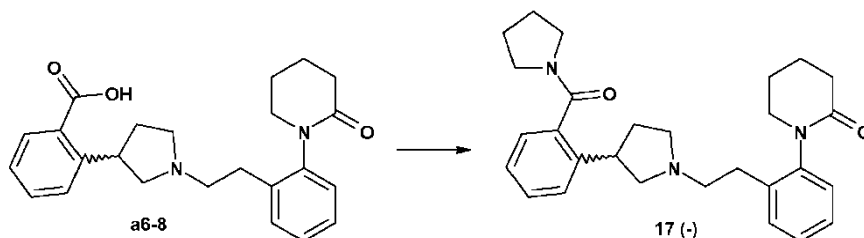
20 **Ejemplo 8. Síntesis de 1-[2-(2-{3-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]piperidin-1-il}etil)fenil]piperidin-2-ona **11**.**



Se disuelve el ácido 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzoico **a6-6** (0,31g, 0,79 mmoles, 1 equivalente) en DMF y se añade N,N'-carbonildiimidazol (140 mg, 0,87 mmoles, 1,1 equivalentes). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añade hidrocioruro de N-hidroxiacetamidina (95 mg, 0,87 mmoles, 1,1 equivalentes) y se agita durante 4 horas. Se añade otros 1,1 equivalentes de N,N'-carbonildiimidazol y 1,1 equivalentes de hidrocioruro de N-hidroxiacetamidina y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante la noche. Se añade diclorometano y agua y la capa orgánica a continuación se lava con agua, HCl 1 N, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La capa orgánica se seca sobre MgSO₄, se evapora y se purifica por LC/MS preparativa básica (gradiente: H₂O/acetonitrilo/NH₄HCO₃ 0,5% p/v de 85/5/10 a 5/95/0 en 6,5 minutos) para dar 19 mg de 1-[2-(2-{3-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]piperidin-1-il}etil)fenil] piperidin-2-ona **11**.

Rendimiento: 6%.

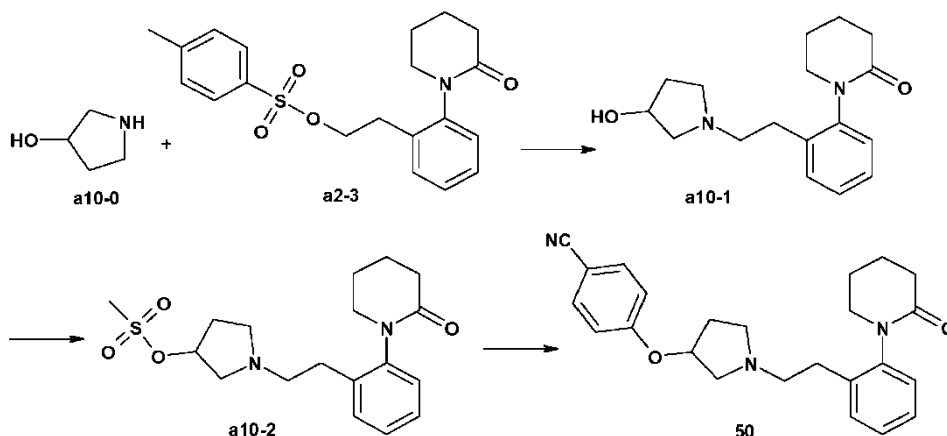
LC-MS (MH⁺): 431.

Ejemplo 9. Síntesis de (-)-1-[2-(2-{3-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]pirrolidin-1-il}etil)fenil]piperidin-2-ona 17.

Se disuelve el enantiómero 2 del ácido 2-(1-[2-(2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil)pirrolidin-3-il]benzoico **a6-8** (2,72 g, 6,97 mmoles, 1 equivalente) en diclorometano (100 ml). Se añade pirrolidina (0,69 ml, 8,36 mmoles, 1,2 equivalentes) seguido de reactivo BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio; 4,62 g, 10,45 mmoles, 1,5 equivalentes) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se evapora hasta sequedad, se vuelve a disolver en diclorometano y la capa orgánica se lava con HCl 1 N y agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa (gradiente: acetonitrilo/H₂O/formiato amónico desde 5% a 95% de acetonitrilo en 8 minutos) para dar 385 mg de (-)-1-[2-(2-{3-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)fenil]pirrolidin-1-il}etil)fenil]piperidin-2-ona **17**.

Rendimiento: 12%.

LC-MS (MH⁺): 446.

Ejemplo 10. Síntesis de 4-[(1-[2-(2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil)pirrolidin-3-il]oxi]benzonitrilo 50.**10.1 Síntesis de 1-[2-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)fenil]piperidin-2-ona a10-1.**

Se añade a una solución de 2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil 4-metilbencenosulfonato **a2-3** (11,95 g, 32 mmoles, 1 equivalente) en acetonitrilo (70 ml) K₂CO₃ (9,95 g, 48 mmoles, 1,5 equivalentes) y después pirrolidin-3-ol **a10-0** (2,78 g, 32 mmoles, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 85° C. Después de la filtración sobre celita y la eliminación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 93/7) para dar 6,68 g de 1-[2-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)fenil]piperidin-2-ona **a10-1**.

Rendimiento: 72%.

LC-MS (MH⁺): 289.

10.2 Síntesis de 1-[2-(2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil)pirrolidin-3-il metanosulfonato a10-2.

Se añade a una solución agitada de 1-[2-(2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)etil)fenil]piperidin-2-ona **a10-1** (5,6 g, 19,5 mmoles, 1 equivalente) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente dimetilaminopiridina (0,238 g, 1 mmol, 0,1 equivalente) y trietilamina (10,9 ml, 78 mmoles, 4 equivalentes). La solución se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade cloruro de mesilo (4,5 ml, 59,5 mmoles, 3 equivalentes) a esta solución. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se vuelve a disolver en diclorometano (250 ml) y la capa orgánica se lava con agua (100 ml), 1 M HCl (120 ml) y agua (250 ml). Las capas acuosas combinadas se neutralizan por adición de NaOH acuosa y se extraen con diclorometano (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se evaporan al vacío. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 97/2,7/0,3) proporcionando 5,07 g de 1-[2-(2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil)pirrolidin-3-il metanosulfonato puro **a10-2**.

Rendimiento: 71%.

LC-MS (MH⁺): 367.

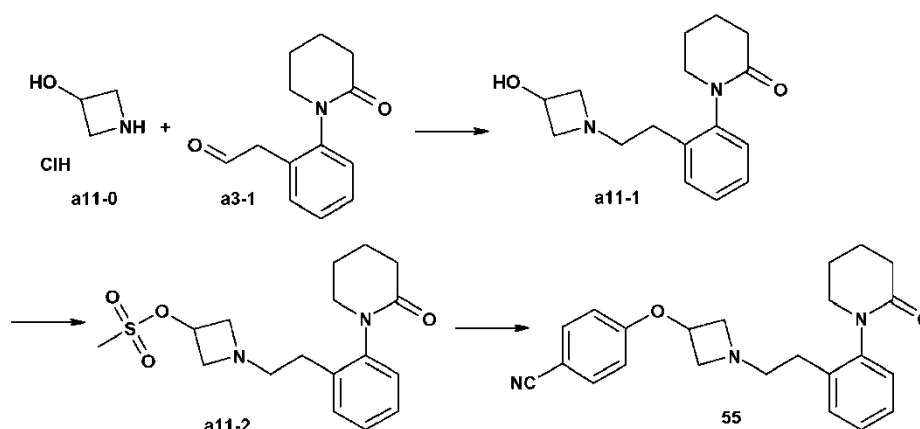
10.3 Síntesis de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)oxi]benzonitrilo **50**.

5 Se añade a una solución de 1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il metanosulfonato **a10-2** (0,183 g, 0,5 mmoles, 1 equivalente) en acetonitrilo (4 ml) K₂CO₃ (0,138 g, 1 mmol, 2 equivalentes) y 4-hidroxibenzonitrilo (0,060 g, 0,5 mmoles, 1 equivalente). La solución se agita durante la noche a 85° C. Después de la filtración y eliminación del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa básica sobre gel de sílice (gradiente: CH₃CN/H₂O/NH₄OH desde 40/60/0,1 a 70/30/0,1) para dar 85 mg de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)oxi]benzonitrilo puro **50**.

10 Rendimiento: 43%.

LC-MS (MH⁺): 390.

Ejemplo 11. Síntesis del oxalato de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo **55**.



11.1 Síntesis de 1-{2-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona **a11-1**.

15 A [2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]acetaldehído **a3-1** (1,32 g, 6,09 mmoles, 1 equivalente) en metanol (50 ml) se añade el clorhidrato de azetidín-3-ol **a11-0** (0,76 g, 6,96 mmoles, 1,14 equivalentes). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, se añaden ácido acético (522 µl, 9,13 mmoles, 1,5 equivalentes), y después NaBH₃CN (1,15 g, 18,26 mmoles, 3 equivalentes). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, después se filtra y se carga en un cartucho de resina ácida de intercambio de iones lavada
20 anteriormente con metanol. El cartucho se lava entonces con aproximadamente 3 volúmenes de columna de metanol, y después se eluye con 3 volúmenes de columna de amoníaco 1 M en metanol. Este eluato se evapora hasta sequedad. Al residuo obtenido se le añade agua (50 ml) y diclorometano (50 ml). Después de fuerte agitación y de la adición de salmuera, las 2 capas se separan. La capa orgánica se lava con agua (50 ml). Las capas acuosas se combinan y se lavan 3 veces con iPrOH/CH₂Cl₂ (25 ml/50 ml). Las capas orgánicas se combinan, y se evaporan hasta sequedad para dar 212,6 mg de 1-{2-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona **a11-1** (212,6 mg, 0,775
25 mmoles si se asume como puro, 12,7% de rendimiento), que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 13%.

LC-MS (MH⁺): 275.

11.2 Síntesis de 1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il metanosulfonato **a11-2**.

30 A 1-{2-[2-(3-hidroxiacetidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona **a11-1** (212 mg, 0,77 mmoles, 1 equivalente) en diclorometano (15 ml) bajo nitrógeno se añade trietilamina (216,04 µl, 1,55 mmoles, 2 equivalentes). Se añade cloruro de metanosulfonilo (106,53 mg, 0,93 mmoles, 1,2 equivalentes) a 0° C y la mezcla de reacción se deja que alcance la temperatura ambiente mientras que se agita 2 horas bajo nitrógeno. Se añade trietilamina adicional (216 µl, 1,55 mmoles, 2 equivalentes) y cloruro de metanosulfonilo (106,53 mg, 0,93 mmoles, 1,2 equivalentes), y la
35 mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno una hora adicional. Se añade agua (50 ml) después, se agitan las dos capas vigorosamente y se separan. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad para dar 1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il metanosulfonato **a11-2** que se usa en el próximo paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH⁺): 353.

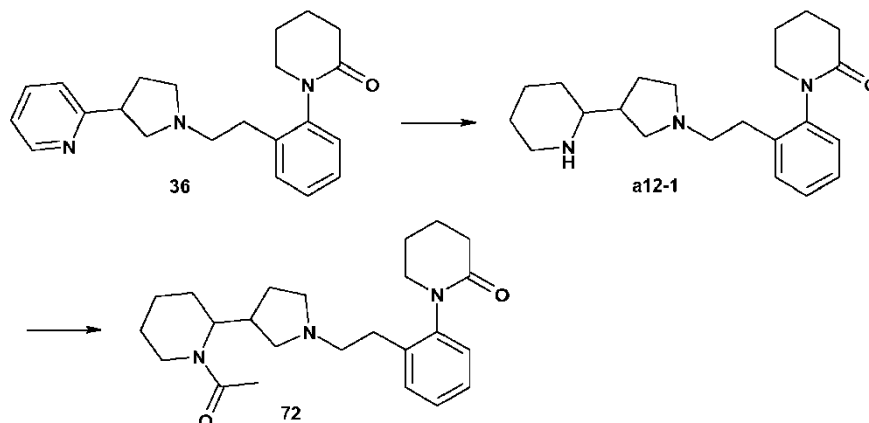
11.3 Síntesis del oxalato de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo **55**.

5 A 1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il metanosulfonato **a11-2** (273 mg, 0,775 mmoles, 1 equivalente) y 4-hidroxibenzonitrilo (110,8 mg, 0,93 mmoles, 1,2 equivalentes) en acetonitrilo (5 ml), se añade con agitación, K₂CO₃ (374,9 mg, 2,71 mmoles, 3,5 equivalentes). La mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 10 minutos en condiciones de microondas. Se enfría la mezcla de reacción, y se diluye con una mezcla de acetonitrilo/CH₂Cl₂/MeOH/DMF (1/1/1/1) (aproximadamente 10 ml) para asegurar la solubilización del producto esperado. La suspensión obtenida se carga en un cartucho de resina ácida de intercambio iónico (2 g) prelavada con metanol. El cartucho se lava con aproximadamente 3 volúmenes de columna de metanol, después se eluye con tres volúmenes de columna de amoníaco 1 M en metanol. El eluato se evapora a sequedad y el material bruto se purifica por cromatografía en fase inversa (gradiente: acetonitrilo/H₂O/NH₄OH de 40/60/0,1 a 70/30/0,1 en 10 minutos). El residuo obtenido se disuelve en acetona (aproximadamente 2 ml) y se añade ácido oxálico (4,4 mg, 0,05 mmoles, 1 equivalente) en acetona (2 ml). Esta solución se evapora despacio y aparecen algunos cristales. Se añade acetona (aproximadamente 2 ml) después dietiléter (aproximadamente 10 ml) para dar un precipitado blanco que se filtra, se lava concienzudamente con éter dietílico y se seca durante la noche a 40° C al vacío para dar 15,5 mg de oxalato de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo **55**.

Rendimiento: 4,3% en los 2 pasos.

LC-MS (MH⁺): 376.

20 Ejemplo 12. Síntesis de 1-(2-{2-[3-(1-acetilpiperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **72**.



12.1 Síntesis de 1-(2-{2-[3-(piperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **a12-1**.

25 1-(2-{2-[3-(Piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **36** (30 mg, 0,085 mmoles, 1 equivalente) en ácido acético glacial se hidrogena sobre PtO₂ a 40° C y 40 Psi durante 0,5 horas en un reactor de cubo-H. El disolvente se elimina al vacío para dar 28 mg de 1-(2-{2-[3-(piperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona bruto **a12-1** como un aceite amarillo que se usa en el paso siguiente sin purificación adicional.

Rendimiento: 93%.

LC-MS (MH⁺): 356.

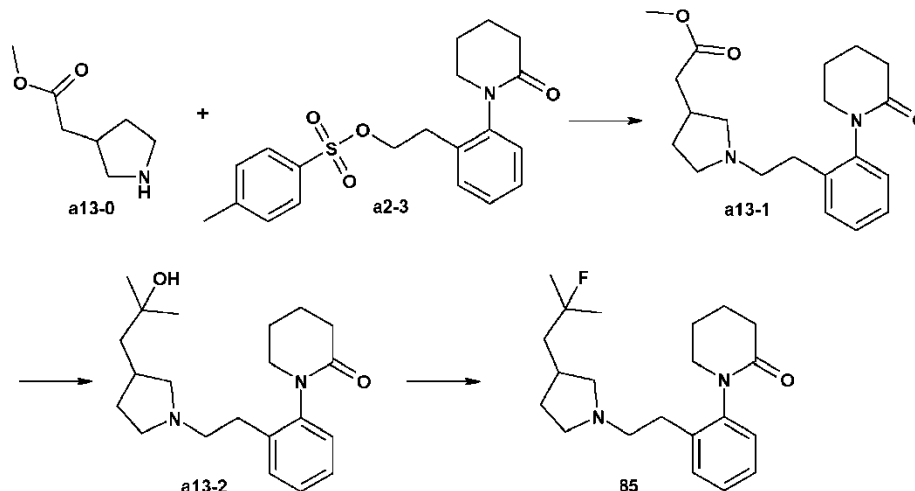
12.2 Síntesis de 1-(2-{2-[3-(1-acetilpiperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **72**.

30 A una solución de 1-(2-{2-[3-(piperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **a12-1** (25 mg, 0,070 mmoles, 1 equivalente) en dietiléter (2 ml) a 0° C se añade trietilamina y anhídrido acético (7 µl, 0,077 mmoles, 1,1 equivalente). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de fase inversa básica (gradiente: acetonitrilo/H₂O/formiato amónico de 5% a 95% de acetonitrilo en 8 minutos) para dar 14,5 mg de 1-(2-{2-[3-(1-acetilpiperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **72** como un aceite amarillo.

35

Rendimiento: 50%.

LC-MS (MH⁺): 398.

Ejemplo 13. Síntesis de 1-(2-{2-[3-(2-fluoro-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona 85.**13.1 Síntesis de (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acetato de metilo **a13-1**.**

5 A una solución de 2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil 4-metilbencenosulfonato **a2-3** (2,85 g, 7,65 mmoles, 1 equivalente) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente se añade diisopropiletilamina (2,65 ml, 15,30 mmoles, 2 equivalentes) y pirrolidin-3-ilacetato de metilo **a13-0** (1,08 g, 7,65 mmoles, 1 equivalente). Se agita la mezcla a 80° C durante la noche. El disolvente se elimina al vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/EtOH 95/5) para dar 1,05 g de (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acetato de metilo **a13-1** como un aceite amarillo.

10 Rendimiento: 42%.

LC-MS (MH⁺): 345.

13.2 Síntesis de 1-(2-{2-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **a13-2.**

15 Se disuelve (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acetato de metilo **a13-1** (0,15 g, 0,435 mmoles, 1 equivalente) en THF (5 ml). Se añade MeMgBr (3 M en éter dietílico, 435 ml, 1,3 mmoles, 3 equivalentes) gota a gota a 0° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se inactiva con solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las dos capas se separan, la capa acuosa se extrae después con AcOEt (3x20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida para dar 54 mg de 1-(2-{2-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **a13-2** como un aceite amarillo que se usa en el próximo paso sin más purificación.

20 Rendimiento: 36%.

LC-MS (MH⁺): 345.

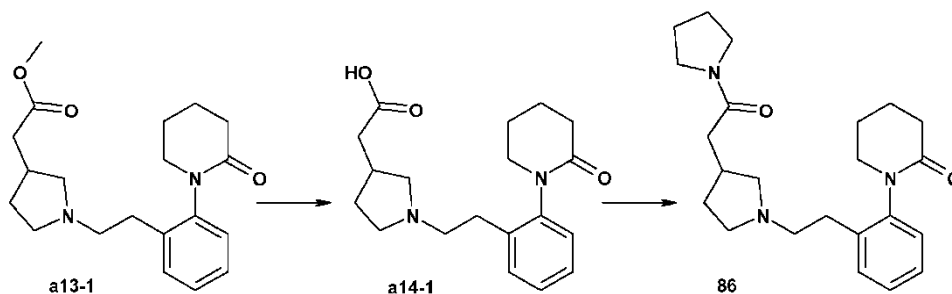
13.3 Síntesis de 1-(2-{2-[3-(2-fluoro-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **85.**

25 Se añade trifluoruro de dietilaminosulfuro (31 μl, 0,235 mmoles, 1,5 equivalentes) a 1-(2-{2-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **a13-2** (54 mg, 0,157 mmoles, 1 equivalente) en diclorometano (5 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y la agitación se continúa durante 1 hora. Después se separan las capas, la capa acuosa después se extrae con diclorometano (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (1 vez) se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa (gradiente: acetonitrilo/H₂O/formiato amónico de 5% a 40% de acetonitrilo en 8 minutos) para dar 6 mg de 1-(2-{2-[3-(2-fluoro-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona **85** como un aceite amarillo.

30

Rendimiento: 65%.

LC-MS (MH⁺): 347.

Ejemplo 14. Síntesis de 1-[2-(2-{3-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]pirrolidin-1-il}etil)fenil]piperidin-2-ona 86.**14.1 Síntesis del ácido (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acético a14-1.**

5 Se disuelve (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acetato de metilo **a13-1** (500 mg, 0,87 mmoles, 1 equivalente) en MeOH/H₂O (4 ml/1 ml) y se añade LiOH (47 mg, 1,7 mmoles, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a 30° C durante 1 hora, después se inactiva con HCl 1 M (100 µl). La mezcla resultante se diluye con n-butanol (15 ml), y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de la separación de las capas, la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 229 mg del ácido (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acético **a14-1** como un aceite incoloro que se usa en el próximo paso sin purificación adicional.

Rendimiento: 80%.

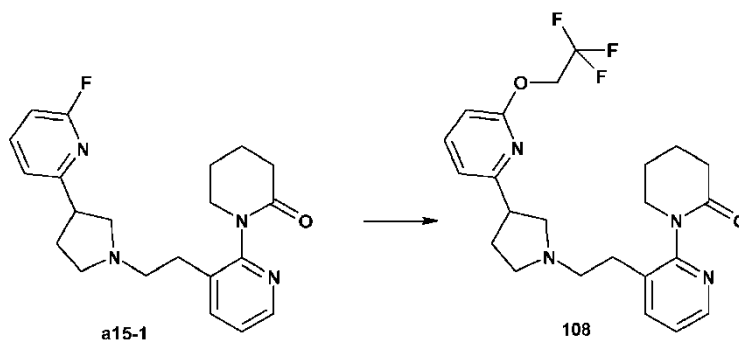
LC-MS (MH⁺):331.

14.2 Síntesis de 1-[2-(2-{3-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]pirrolidin-1-il}etil)fenil] piperidin-2-ona 86.

15 Se añaden al ácido (1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)acético **a14-1** (115 mg, 0,348 mmoles 1 equivalente) y pirrolidina (32 µl, 0,382 mmoles 1,1 equivalentes) en diclorometano (5 ml), dicitclohexilcarbodiimida (79 mg, 0,82 mmoles, 1,1 equivalente), hidroxibenzotriazol (52 mg, 0,382 mmoles, 1,1 equivalente) y diisopropiletamina (131 µl, 0,731 mmoles, 2,1 equivalentes). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, después se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa (gradiente: CH₃CN/H₂O/NH₄ de 30/70/0,1 a 60/40/0,1) para dar 9 mg de 1-[2-(2-{3-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]pirrolidin-1-il}etil)fenil]piperidin-2-ona **86** como un aceite amarillo.

Rendimiento: 7%.

LC-MS (MH⁺): 384.

Ejemplo 15. Síntesis de 1-[3-(2-{3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona 108.**15.1 Síntesis de 1-(3-{2-[3-(6-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona a15-1.**

Puede prepararse 1-(3-{2-[3-(6-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona **a15-1** según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.4.

LC-MS (MH⁺): 369.

15.2 Síntesis de 1-[3-(2-{3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona 108.

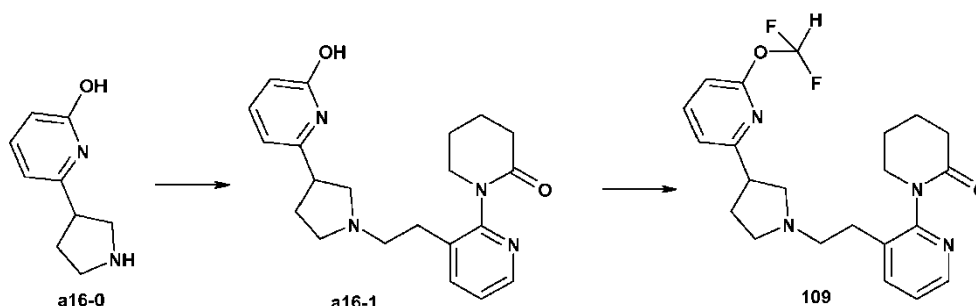
30 Se disuelven 1-(3-{2-[3-(6-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona **a15-1** (32 mg, 0,087 mmoles, 1 equivalente), 2,2,2-trifluoroetanol (13 mg, 0,13 mmoles, 1,5 equivalentes) y t-BuOK (48,8 mg, 0,43 mmoles, 5

- equivalentes) en DMSO. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se añade 2,2,2-trifluoroetanol (8,7 mg, 0,087 mmoles, 1 equivalente) y la mezcla de reacción se agita durante la noche. Se añaden después acetato de etilo y solución saturada acuosa de NaCl, las dos capas se separan y la capa acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo (3 veces). Las capas orgánicas se reúnen, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa básica (gradiente: agua/acetonitrilo/disolvente C de 90/0/10 a 5/85/10 en 10 minutos; disolvente C: acetonitrilo/agua 1/1 + NH₄CO₃ 0,4% p/v y NH₄OH 0,05% v/v) para dar 11,7 mg de 1-[3-(2-{3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **108**.

Rendimiento: 30%.

- 10 LC-MS (MH⁺): 449.

Ejemplo 16. Síntesis de 1-[3-(2-{3-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **109.**



16.1 Síntesis de 1-(3-{2-[3-(6-hidroxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona **a16-1**.

- 15 Se puede preparar 1-(3-{2-[3-(6-hidroxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona **a16-1** a partir de 6-(pirrolidin-3-il)piridin-2-ol **a16-0** según el método descrito en el ejemplo 4.4.

Rendimiento: 46%.

LC-MS (MH⁺): 367.

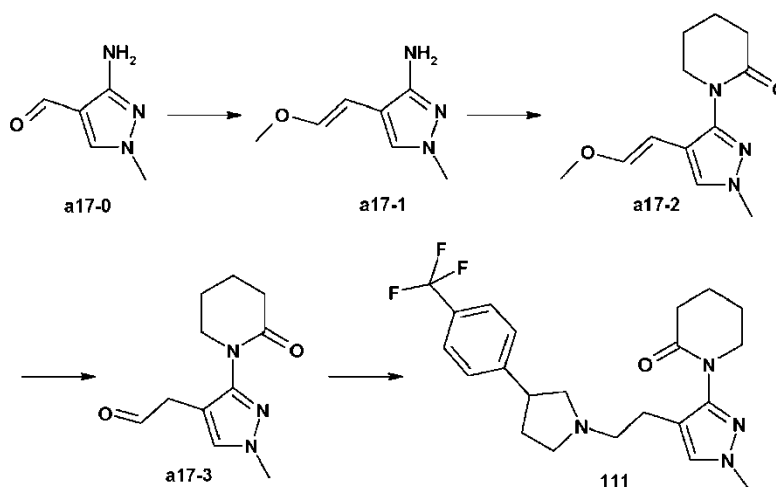
16.2 Síntesis de 1-[3-(2-{3-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **109**.

- 20 Se añade lentamente, con agitación el ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (9,72 mg, 0,054 mmoles, 1 equivalente) a una mezcla de 1-(3-{2-[3-(6-hidroxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona **a16-1** (20 mg, 0,054 mmoles, 1 equivalente) y sulfato sódico seco (0,78 mg, 0,005 mmoles, 0,1 equivalentes) en acetonitrilo seco (400 µl). La reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, y después se añade agua (100 µl). La solución obtenida se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía de fase inversa básica (gradiente: H₂O/acetonitrilo/NH₄OH desde 50/50/0,1 a 20/80/0,1) para dar 9,4 mg de 1-[3-(2-{3-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **109**.

Rendimiento: 41%.

LC-MS (MH⁺): 417.

Ejemplo 17. Síntesis del oxalato de 1-[1-metil-4-(2-{3-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}etil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-2-ona **111.**



17.1 Síntesis de 4-(2-metoxivinil)-1-metil-1 H-pirazol-3-amina **a17-1**.

- 5 Se puede preparar 4-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina **a17-1** a partir de 3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído **a17-0** según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH⁺): 154.

17.2 Síntesis de 1-[4-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]piperidin-2-ona **a17-2**.

- 10 Una mezcla de 4-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina **a17-1** (500 mg, 3,27 mmoles, 1 equivalente), cloruro de 5-bromovalerilo (651,9 mg, 3,27 mmoles, 1 equivalente), hidróxido potásico (550,1 mg, 9,80 mmoles, 3 equivalentes), 4-dimetilaminopiridina (39,9 mg, 0,33 mmoles, 0,1 equivalentes) y bromuro de N,N,N-tributilbutan-1-amonio (105,3 mg, 0,33 mmoles, 0,1 equivalentes) en tolueno (15 ml) se calienta a reflujo durante la noche. Después de filtración y evaporación el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa (modo básico, gradiente: H₂O/acetonitrilo/NH₄OH desde 80/20/0,1 a 50/50/0,1 en 10 minutos) para dar 1-[4-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]piperidin-2-ona **a17-2**.

LC-MS (MH⁺): 236.

17.3 Síntesis de [1-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il]acetaldehído **a17-3**.

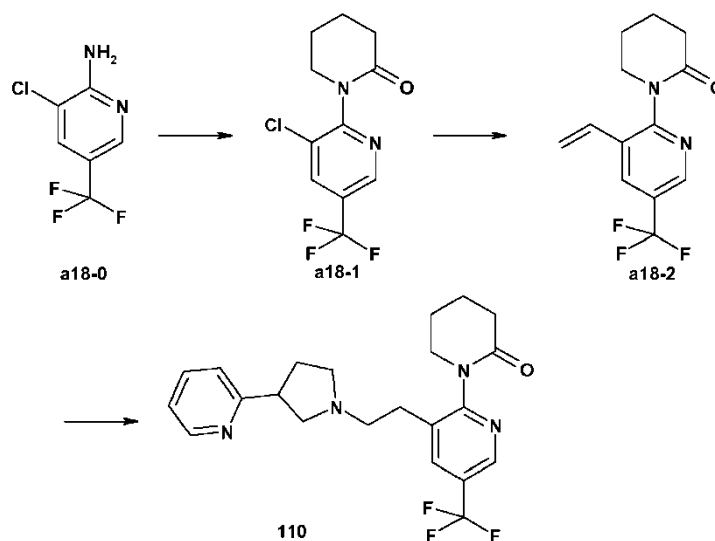
- 20 Se puede preparar [1-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il]acetaldehído **a17-3** a partir de 1-[4-(2-metoxivinil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]piperidin-2-ona **a17-2** según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.3.

17.4 Síntesis del oxalato de 1-[1-metil-4-(2-{3-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}etil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-2-ona **111**.

- 25 Puede prepararse el oxalato de 1-[1-metil-4-(2-{3-[4-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}etil)-1H-pirazol-3-il]piperidin-2-ona **111** a partir de [1-metil-3-(2-oxopiperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il]acetaldehído **a17-3** según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.4.

Rendimiento: 39% a partir de **a17-2** (en 2 etapas).

LC-MS (MH⁺): 421.

Ejemplo 18. Síntesis de 1-[3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona 110.**18.1 Síntesis de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona a18-1.**

5 A una solución de 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina **a18-0** (700 mg, 3,54 mmoles, 1 equivalente) en THF seco (15 ml) enfriado a 0° C se añade NaH al 60% en aceite mineral (283 mg, 7,08 mmoles, 2 equivalentes). La mezcla de reacción se agita a 0° C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfría entonces a 0° C y se añade cloruro de 5-bromovalerilo (707 mg, 3,543 mmoles, 1 equivalente). La mezcla de reacción se agita a 70° C durante 3 horas y después se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se vuelve a disolver en diclorometano, se lava con NH₄Cl acuoso (1 vez), y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (1 vez). Se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (24 g, gradiente: diclorometano/MeOH desde 100/0 a 94/6) para dar 480 mg de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **a18-1**.

Rendimiento: 49%.

15 LC-MS (MH⁺): 279/281.

18.2 Síntesis de 1-[5-(trifluorometil)-3-vinilpiridin-2-il]piperidin-2-ona a18-2.

20 A una solución de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **a18-1** (260 mg, 0,933 mmoles, 1 equivalente) y el éster de pinacol del ácido vinilborónico (287 mg, 1,866 mmoles, 2 equivalentes) en una mezcla de acetonitrilo/agua (3/2) se añade fosfato tripotásico (793 mg, 3,732 mmoles, 2 equivalentes), (2,6-dimetoxi-1,1'-bifenil-2-il)diciclohexilfosfina (77 mg, 0,187 mmoles, 0,2 equivalentes), y acetato de paladio(II) (21 mg, 0,093 mmoles, 0,1 equivalentes) y la mezcla de reacción se calienta a 120° C durante 40 minutos. Después de la evaporación el residuo se vuelve a disolver en diclorometano, esta capa orgánica se lava con NaHCO₃ saturado acuoso (2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (12 g; gradiente: diclorometano/MeOH desde 100/0 a 94/6) para dar 380 mg de 1-[5-(trifluorometil)-3-vinilpiridin-2-il]piperidin-2-ona **a18-2**.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH⁺):271.

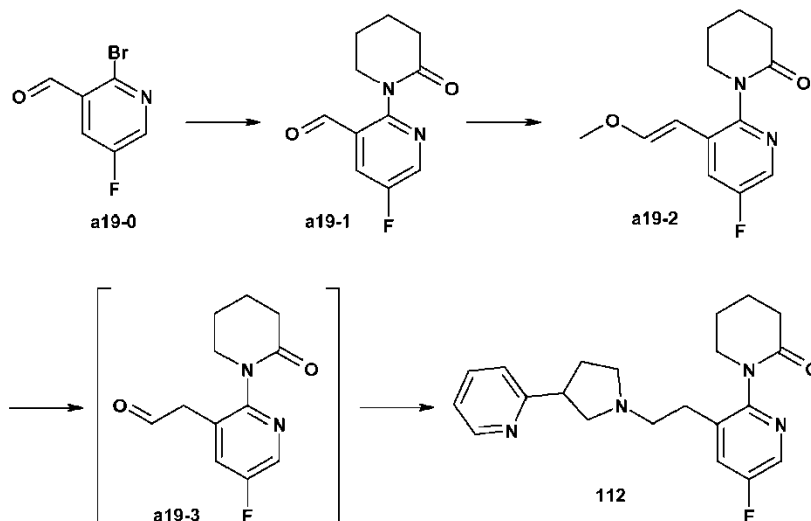
18.3 Síntesis de 1-[3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona 110.

30 Se añade a una solución de 1-[5-(trifluorometil)-3-vinilpiridin-2-il]piperidin-2-ona **a18-2** (310 mg, 1,147 mmoles, 1 equivalente) y 2-pirrolidin-3-il piridina (221 mg, 1,491 mmoles, 1,3 equivalentes) en etanol (10 ml) trietilamina (348 mg, 479 µl, 3,441 mmoles, 3 equivalentes). Se agita la mezcla de reacción durante 7 horas a 90° C, después se calienta durante la noche a 85° C. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y se vuelve a disolver en diclorometano. Esta capa orgánica se lava con NH₄Cl acuoso (1 vez), NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces), y después se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía flash sobre gel de sílice (12 g; gradiente: desde diclorometano/MeOH 100/0 a 94/6), y se seca al vacío para dar 91,4 mg de 1-[3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **110**.

Rendimiento: 19%.

LC-MS (MH⁺): 419.

Ejemplo 19. Síntesis de 1-(5-fluoro-3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona (80/20 mezcla de enantiómeros) 112.



5 19.1 Síntesis de 5-fluoro-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinaldehído **a19-1**.

5-Fluoro-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinaldehído **a19-1** puede prepararse a partir de 2-bromo-5-fluoronicotinaldehído **a19-0** según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.1.

Rendimiento: asumido como cuantitativo.

LC-MS (MH⁺): 223.

10 19.2 Síntesis de 1-[5-fluoro-3-(2-metoxivinil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **a19-2**.

1-[5-Fluoro-3-(2-metoxivinil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **a19-2** se puede preparar a partir de 5-fluoro-2-(2-oxopiperidin-1-il)nicotinaldehído **a19-1** según el procedimiento descrito en el ejemplo 4.2.

Rendimiento: 80%.

LC-MS (MH⁺): 251.

15 19.3 Síntesis de 1-(5-fluoro-3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona (80/20 mezcla de enantiómeros) **112**.

A una solución de 1-[5-fluoro-3-(2-metoxivinil)piridin-2-il]piperidin-2-ona **a19-2** (620 mg, 2,477 mmoles, 1 equivalente) en acetonitrilo (25 ml) se añade a 0° C yoduro sódico (557 mg, 3,716 mmoles, 1,5 equivalentes) y cloruro de trimetilsililo (404 mg, 3,716 mmoles, 1,5 equivalentes), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas para formar in situ [5-fluoro-2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]acetaldehído **a19-3**. En paralelo, el enantiómero 2 del dicloruro de 2-(pirrolidin-3-il)piridina **a1-67** (654 mg, 2,973 mmoles, 1,2 equivalentes) se disuelve en acetonitrilo, y se carga en una resina de carbonato, la resina se lava con diclorometano y los filtrados combinados se evaporan hasta sequedad para dar el enantiómero 2 de 2-(pirrolidin-3-il)piridina como base libre. El residuo obtenido se añade al producto intermedio **a19-3**. Se añade NaBH(OAc)₃ (1050 mg, 4,954 mmoles, 2 equivalentes), la mezcla de reacción se agita durante la noche y todavía no está completa. Se añade 2-(pirrolidin-3-il)piridina racémica (0,4 equivalentes), la mezcla de reacción se calienta durante la noche a 90° C y se evapora hasta sequedad. El residuo de la evaporación se vuelve a disolver en diclorometano. Esta capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. El residuo obtenido se disuelve en acetonitrilo (12 ml), se añade HCl 5 M (aproximadamente 4 ml) y la mezcla se agita a 40° C durante 3 horas. Se añade entonces diclorometano, y la capa orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (2 veces), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora hasta sequedad. Este residuo se purifica por cromatografía de flash sobre gel de sílice (12 g; gradiente: desde CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 94/6), después por cromatografía de fase inversa (condiciones básicas: gradiente: acetonitrilo/H₂O/NH₄OH desde 20/80/0,1 a 50/50/0,1) para dar 38 mg de 1-(5-fluoro-3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona **112** como una mezcla 80/20 de enantiómeros.

35 Rendimiento: 4,2%.

LC-MS (MH⁺): 369.

La Tabla (I) indica el nombre de la IUPAC del compuesto, el ión máximo observado en la espectroscopía de masas, la descripción de la 1H RMN, el punto de fusión o umbral de DSC, y el alfaD.

Tabla I: Caracterización física de los compuestos de los ejemplos.

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
1	1.ácido oxálico	oxalato de (+)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzamida	392	7,57 (dd, J = 7,8, 3,8 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,31 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,47 (m, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,33 (d, J = 6,3 Hz, 2 H), 3,26 (m, 1 H), 2,83 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 2,38 (s, 1 H), 2,33 (d, J = 5,8 Hz, 1 H), 2,10 (m, 1 H), 1,91 (s, 2 H), 1,85 (d, J = 0,8 Hz, 2 H)	+0,005 (0,51%)
2	1.ácido oxálico	oxalato de N-metil-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzamida	406	8,34 (q, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,32 (m, 6 H), 3,81 (m, 5 H), 3,58 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,76 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 2,42 (m, 2 H), 2,30 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 2,11 (m, 1 H), 1,88 (m, 4 H)	
3	1.ácido oxálico	oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;	374	7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,76 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 3,88 (m, 2 H), 3,69 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 3,8 (m, 1 H), 3,43 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 3,33 (s, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 2,47 (s, 1 H), 2,35 (d, J = 16,6 Hz, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 1, (m, 4 H)	
4	1.ácido oxálico	oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida	406	-	
5	1.ácido oxálico	oxalato de 1-[2-(2-{3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]etil}fenil]piperidin-2-ona	417	7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,73 (m, 2 H), 7,9 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,40 (m, 8 H), 2,82 (m, 2 H), 2,6 (s, 1 H), 2,39 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 1,89 (s, 4 H)	
6	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	379	7,32 (m, 6 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,52 (m, 9 H), 2,82 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 2,32 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,89 (s, 4 H)	
7	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	379	7,40 (m, 1 H), 7,27 (m, 4 H), 6,93 (m, 2 H), 6,84 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,40 (m, 9 H), 2,83 (m, 2 H), 2,37 (m, 3 H), 2,04 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H)	
8	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	379	7,40 (m, 1 H), 7,28 (m, 5 H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,72 (m, 4 H), 3,58 (m, 1 H), 3,47 (m, 3 H), 3,30 (m, 3 H), 3,15 (m, 1 H), 2,84 (m, 2 H), 2,46 (m, 1 H), 2,34 (m, 2 H), 2,00 (m, 1 H), 1,88 (m, 4 H)	
9	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-	367	7,50 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,32 (m, 3 H), 7,21 (m, 3 H), 3,77 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,40 (m, 3 H), 3,25 (m, 3 H),	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
		etilfenilpiperidin-2-ona		2,82 (m, 2 H), 2,46 (s, 1 H), 2,35 (m, 2 H), 2,07 (m, 1 H), 1,90 (m, 4 H)	
10	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2- <i>etil</i> fenil]piperidin-2-ona	383/385	7,58 (m, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,39 (m, 2 H), 7,31 (m, 3 H), 7,22 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 3,39 (m, 3 H), 3,23 (m, 3 H), 2,82 (m, 2 H), 2,45 (m, 1 H), 2,34 (m, 2 H), 2,05 (m, 1 H), 1,88 (d, J = 4,5 Hz, 4 H)	
11		1-[2-(2-{3-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5- <i>etil</i> fenil]piperidin-1- <i>etil</i> fenil]piperidin-2-ona	431	-	
12	1.ácido oxálico	oxalato de (+)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1- <i>etil</i> fenil]piperidin-3- <i>il</i>)benzoniitrilo	374	7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,34 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,47 (s, 1 H), 2,34 (d, J = 16,8 Hz, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 1,84 (m, 4 H)	+0,042 (0,52%)
13	1.ácido oxálico	oxalato de (-)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1- <i>etil</i> fenil]piperidin-3- <i>il</i>)benzoniitrilo	374	7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,45 (m, 2 H), 3,34 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,47 (s, 1 H), 2,34 (d, J = 16,8 Hz, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 1,84 (m, 4 H)	-0,073 (0,92%)
14		1-{2-[2-(3-fenilpiperidin-1- <i>etil</i> fenil]piperidin-2-ona	349	7,26 (m, 9 H), 3,58 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 2,96 (td, J = 8,5, 2,8 Hz, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,45 (s, 1 H), 2,36 (m, 2 H), 2,23 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H), 1,74 (m, 1 H)	
15	1.ácido oxálico	oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1- <i>etil</i> fenil]piperidin-3- <i>il</i>)benzoniitrilo	374	7,95 (m, 1 H), 7,75 (m, 2 H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 3,63 (m, 9 H), 2,86 (m, 2 H), 2,41 (m, 3 H), 2,19 (m, 1 H), 1,92 (s, 4 H)	
16	1.ácido oxálico	oxalato de 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1- <i>etil</i> fenil]piperidin-3- <i>il</i>)benzoniitrilo	374	7,86 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,62 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 3,3 Hz, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 3,63 (m, 9 H), 2,88 (m, 2 H), 2,44 (m, 3 H), 2,18 (m, 1 H), 1,93 (s, 4 H)	
17		(-)-1-[2-(2-{3-[2-(piperidin-1- <i>il</i> carbonil)fenil]piperidin-1- <i>etil</i> fenil]piperidin-2-ona	446	7,48 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,24 (m, 3 H), 7,14 (m, 2 H), 3,58 (m, 1 H), 3,47 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,32 (s, 14 H), 3,25 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,02 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 2,68 (m, 6 H), 2,55 (m, 1 H), 2,36 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 2,17 (m, 1 H), 1,88 (m, 6 H), 1,75 (m, 3 H)	-0,037 (0,45%)
18	1.ácido	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil]piperidin-1-	393	7,27 (m, 6 H), 6,99 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 3,40 (m, 4 H), 3,12 (m, 2 H),	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
	oxálico	il]etil}fenil)piperidin-2-ona		2,89 (m, 4 H), 2,36 (m, 2 H), 1,85 (m, 7 H), 1,69 (s, 1 H)	
19	1.ácido oxálico	oxalato de (+)-1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	379	7,32 (m, 6 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,52 (m, 9 H), 2,82 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 2,32 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,89 (s, 4 H)	+0,013 (0,52%)
20	1.ácido oxálico	oxalato de (-)-1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	379	7,32 (m, 6 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,96 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,52 (m, 9 H), 2,82 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 2,32 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,89 (s, 4 H)	-0,015 (0,63%)
21	1.ácido oxálico	oxalato de 1-[2-(2-[3-(3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]etil)fenil)piperidin-2-ona	417	-	
22	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	367	-	
23	1.ácido oxálico	oxalato de 1-{2-[2-(3-fenilazetidín-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona	335	7,41 (m, 5 H), 7,31 (m, 3 H), 7,22 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 16,1 Hz, 2 H), 4,07 (m, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 3,29 (m, 3 H), 2,65 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 1,88 (m, 4 H)	
24	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	381	7,39 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,16 (m, 4 H), 3,57 (m, 1 H), 3,39 (m, 4 H), 3,09 (m, 3 H), 2,84 (m, 3 H), 2,36 (m, 2 H), 1,87 (m, 7 H), 1,67 (m, 1 H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 1 H)	
25	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	393	7,34 (m, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 7,18 (m, 1 H), 6,83 (m, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,56 (m, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 3,21 (m, 2 H), 2,89 (m, 3 H), 2,74 (m, 2 H), 2,34 (m, 2 H), 1,84 (m, 6 H), 1,63 (m, 2 H)	
26	1.ácido oxálico	oxalato de 1-{2-[2-(3-fenil)piperidin-1-il]etil}fenil}piperidin-2-ona	363	7,35 (t, J = 7,7 Hz, 3 H), 7,27 (m, 5 H), 7,19 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,31 (m, 3 H), 2,98 (m, 3 H), 2,74 (m, 4 H), 2,34 (m, 2 H), 1,84 (m, 7 H), 1,62 (m, 1 H)	
27	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	383/385	(DMSO) 7,41 (s, 1 H), 7,33 (m, 4 H), 7,24 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 3,48 (m, 4 H), 3,22 (m, 7 H), 2,73 (m, 2 H), 2,25 (m, 2 H), 1,94 (m, 1 H), 1,75 (m, 4 H).	
28	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	383/385	(DMSO) 7,47 (d, 1 H, J = 1,9 Hz), 7,39 (m, 2 H), 7,31 (m, 4 H), 7,22 (m, 1 H), 3,56 (m, 4 H), 3,30 (m, 8 H), 2,83 (m, 2 H), 2,36 (m, 3 H), 1,86 (m, 4 H)	
29	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	379	7,20 (m, 9 H), 4,43 (s, 2 H), 4,22 (s, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 3,33 (s, 2 H), 3,25 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 3,20 (m, 1 H), 3,11 (m, 2 H), 2,72 (m, 2 H), 2,36 (s, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,79 (m, 4 H)	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
30	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	353	7,49 (m, 2 H), 7,43 (m, 1 H), 7,32 (m, 2 H), 7,23 (m, 3 H), 4,30 (m, 2 H), 4,02 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 3,29 (m, 3 H), 2,64 (m, 2 H), 2,46 (m, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 1,85 (m, 4 H)	
31	1.ácido oxálico	oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidín-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)benzónitrilo	360	7,97 (s, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 4,33-4,30 (d, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 2,64-2,33 (m superpuesto con pico de disolvente), 1,88 (s, 4 H)	
32	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	353	7,52-7,19 (m, 8 H), 4,40-4,06 (m, 6 H), 3,34-3,25 (m, 4 H), 2,72-2,60 (m, 2 H), 2,38-2,31 (m, 1 H), 1,89 (s, 4 H)	
33	1.ácido oxálico	oxalato de 1-{2-[2-(3-ciclohexilpirrolidín-1-il)etil]fenil}piperidín-2-ona	355	7,43 (estándar interno, 1 H), 7,31-7,25 (m, 2 H), 7,19-7,15 (m, 1 H), 6,88-6,71 (estándar interno), 3,67-3,51 (m, 3 H), 3,37-3,17 (m, 4 H), 3,15-2,6 (m, 4 H), 2,45-2,32 (m, 2 H), 2,14-1,80 (m, 6 H), 1,73-1,49 (m, 6 H), 1,25-1,02 (m, 4 H), 0,95-0,81 (m, 2 H), 0,16 (estándar interno)	
34	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-hidroxifenil)pirrolidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	365	7,17 (m, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 6,86 (m, 1 H), 6,62 (m, 1 H), 6,56 (m, 1 H), 3,48 (m, 2 H), 3,35 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,06 (m, 4 H), 2,60 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H), 2,09 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,64 (m, 4 H)	
35	2.ácido oxálico	dioxalato de 1-(2-{2-[3-(piridín-2-il)pirrolidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona;	350	8,56 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,80 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,56 (m, 9 H), 2,85 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H)	
36		1-(2-{2-[3-(piridín-2-il)pirrolidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona;	350	8,56 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,80 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 7,23 (m, 1 H), 3,56 (m, 9 H), 2,85 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H)	
37	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-fluorofenil)pirrolidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	367	7,18 (m, 3 H), 7,08 (m, 2 H), 6,96 (m, 3 H), 3,23 (m, 9 H), 2,59 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H), 2,08 (m, 1 H), 1,79 (m, 1 H), 1,62 (m, 4 H)	
38	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona;	355	7,38 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,31 (m, 3 H), 3,17 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,79 (m, 2 H), 2,56 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 1,88 (d, J = 5,0 Hz, 4 H), 1,73 (dd, J = 12,0, 8,3 Hz, 1 H)	
39	1.trifluoroacetato	trifluoroacetato de 1-(2-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona;	355	7,38 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,31 (m, 3 H), 3,17 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,79 (m, 2 H), 2,56 (m, 4 H), 2,32 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 1,88 (d, J = 5,0 Hz, 4 H), 1,73 (dd, J =	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
				12,0, 8,3 Hz, 1 H)	
40	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;	355	7,36 (m, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 3,09 (m, 4 H), 2,75 (m, 3 H), 2,45 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 2,14 (m, 1 H), 1,89 (m, 4 H), 1,69 (m, 1 H)	
41	1.ácido oxálico	oxalato de 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzotrilo;	388	7,85 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 7,28 (m, 4 H), 3,57 (m, 1 H), 3,44 (m, 3 H), 3,32 (m, 1 H), 3,07 (m, 4 H), 2,83 (m, 3 H), 2,36 (m, 2 H), 1,89 (m, 7 H), 1,70 (m, 1 H)	
42	1.ácido oxálico	oxalato de (-)-4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzotrilo	374	7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,17 (m, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 6,99 (m, 1 H), 3,29 (m, 9 H), 2,60 (m, 2 H), 2,16 (m, 3 H), 1,83 (m, 1 H), 1,63 (m, 4 H)	-0,076 (0,53%)
43	1.15. ácido oxálico	oxalato de (+)-4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzotrilo	374	7,60 (m, 2 H), 7,36 (m, 2 H), 7,16 (m, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 6,98 (m, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,15 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,03 (m, 3 H), 2,59 (m, 2 H), 2,32 (dd, J = 0,9, 0,4 Hz, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,65 (m, 4 H)	+0,081 (0,5%)
44	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	365	7,41-7,20 (m, 6 H), 7,02-6,96 (m, 2 H), 4,34-4,30 (m, 2 H), 4,16-4,01 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,66-2,61 (m, 1 H), 2,37-2,33 (m, 1 H), 1,88 (s, 4 H)	
45	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	353	7,26-6,93 (m, 8 H), 4,15-4,07 (m, 2 H), 3,92-3,81 (m, 3 H), 2,52-2,39 (m, 2 H), 2,20-2,14 (m, 1 H), 1,70 (s, 4 H)	
46	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	385	7,53 (m, 1 H), 7,41 (m, 2 H), 7,32 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 3,71 (m, 1 H), 3,57 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,33 (m, 1 H), 3,21 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 2,40 (m, 2 H), 2,30 (m, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,87 (m, 4 H)	
47	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	365	7,41 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,24 (m, 2 H), 3,98 (m, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,49 (m, 1 H), 3,23 (m, 3 H), 2,56 (m, 2 H), 2,42 (s, 1 H), 2,26 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 1,79 (m, 4 H)	
48	1.ácido oxálico	oxalato de 1-{2-[2-(3-bencilpirrolidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona	363	7,37 (m, 1 H), 7,30 (m, 4 H), 7,21 (m, 4 H), 3,57 (m, 1 H), 3,31 (m, 4 H), 3,17 (m, 2 H), 2,93 (m, 1 H), 2,75 (m, 4 H), 2,60 (m, 1 H), 2,37 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 1,85 (m, 4 H), 1,68 (m, 1 H)	
49	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	395	(DMSO) 7,38 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 6,99 (m, 3 H), 6,90 (m, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 3,78 (m, 3 H), 3,58 (m, 2 H), 3,35 (m, 4 H), 3,18 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 2,33	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
				(m, 2 H), 2,09 (m, 1 H), 1,84 (m, 4 H),	
50		4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)oxi]benzoniitrilo	390	7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,08 (m, 4 H), 6,92 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,66 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,22 (m, 1 H), 2,73 (m, 3 H), 2,52 (m, 4 H), 2,38 (m, 3 H), 2,16 (m, 1 H), 1,79 (m, 5 H)	
51	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	357	7,38 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,21 (m, 1 H), 3,84 (m, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,25 (m, 9 H), 2,79 (m, 2 H), 2,46 (m, 1 H), 2,33 (m, 1 H), 2,05 (m, 2 H), 1,88 (m, 4 H), 1,56 (m, 4 H), 1,20 (m, 2 H)	
52		1-{2-[2-(3-bencilazetidín-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona	349	7,28 (m, 6 H), 7,19 (m, 1 H), 7,10 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 3,42 (m, 3 H), 2,90 (m, 4 H), 2,78 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,51 (m, 4 H), 1,96 (m, 4 H)	
53		1-(2-{2-[3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	350	8,51 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,22 (dd, J = 7,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,09 (m, 1 H), 2,78 (m, 6 H), 2,61 (m, 3 H), 2,36 (m, 2 H), 1,91 (m, 5 H)	
54	1.ácido trifluoroacético	trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	391	-	
55	1.ácido oxálico	oxalato de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzoniitrilo	376	7,69-7,67 (d, 2 H), 7,25-7,07 (m, 4 H), 6,93-6,91 (d, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 4,34-4,25 (m, 2 H), 3,82-3,08 (m, superpuesto con el pico del disolvente), 2,55-2,18 (m, superpuesto con el pico del disolvente), 1,74 (s, 4 H)	
56	1.ácido trifluoroacético	trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	329	7,54 (m, 3 H), 7,35 (m, 1 H), 4,05 (m, 2 H), 3,82 (m, 1 H), 3,61 (m, 2 H), 3,48 (m, 1 H), 3,15 (m, 4 H), 2,84 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 2,19 (m, 4 H), 1,90 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,54 (m, 2 H), 1,10 (m, 6 H)	
57	1.ácido trifluoroacético	trifluoroacetato de 1-{2-[2-(3-propilpirrolidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona	315	11,12 (m, 1 H), 9,33 (s, 2 H), 7,33 (m, 3 H), 7,14 (m, 1 H), 3,85 (m, 2 H), 3,62 (m, 1 H), 3,36 (m, 3 H), 2,96 (m, 3 H), 2,64 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 2,23 (m, 1 H), 2,00 (m, 4 H), 1,70 (m, 1 H), 1,36 (m, 4 H), 0,91 (m, 3 H)	
58		3-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzoniitrilo	376	7,40 (m, 1 H), 7,28 (m, 4 H), 7,14 (m, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 4,75 (m, 1 H), 3,83 (m, 2 H), 3,61 (m, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 3,15 (m, 2 H), 2,79 (m, 2 H), 2,57 (m, 4 H), 1,98 (m, 4 H)	
59		2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-	376	7,59 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,28 (m, 3 H), 7,12 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 4,87 (m, 1 H), 3,91 (m, 2 H),	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
		il)oxi]benzocitrilo;		3,62 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,24 (m, 2 H), 2,88 (m, 1 H), 2,74 (m, 1 H), 2,59 (m, 4 H), 1,97 (m, 3 H)	
60		1-(2-{2-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	369	-	
61		1-(2-{2-[3-(3-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	381	-	
62		1-(2-{2-[3-(2-bromobencil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	427/429	7,53 (m, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 7,23 (m, 2 H), 7,10 (m, 3 H), 3,57 (m, 1 H), 3,42 (m, 3 H), 3,00 (m, 2 H), 2,88 (m, 3 H), 2,69 (m, 1 H), 2,53 (m, 5 H), 1,96 (m, 4 H)	
63		4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidín-1-il)piridín-3-il]etil}pirrolidín-3-il)benzocitrilo	375	8,35 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,44 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 3,87 (m, 1 H), 3,43 (m, 3 H), 2,88 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 2,64 (m, 5 H), 2,32 (m, 3 H), 1,87 (m, 4 H), 1,70 (m, 1 H),	
64		1-(2-{2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)pirrolidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona;	370	8,33 (s, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 6,91 (dd, J1 = 5,0 Hz, J2 = 3,6 Hz, 1 H), 3,43 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 2,89 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 2,59 (m, 6 H), 2,34 (m, 3 H), 2,19 (m, 4 H), 1,78 (m, 5 H), 1,54 (m, 2 H)	
65	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(5-bromo-2-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona;	459	(DMSO) 7,40 (m, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 7,18 (m, 2 H), 6,98 (m, 2 H), 4,99 (m, 1 H), 4,36 (m, 4 H), 3,95 (m, 3 H), 3,80 (m, 3 H), 3,59 (m, 2 H), 3,36 (m, 1 H), 3,16 (m, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 1,87 (m, 4 H)	
66	1.ácido oxálico	oxalato de 1-{2-[2-(3-fenoxiazetidín-1-il)etil}fenil)piperidín-2-ona	351	(DMSO) 7,40 (m, 1 H), 7,31 (m, 4 H), 7,20 (m, 1 H), 7,01 (t, 1 H, J = 7,3 Hz), 6,86 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 5,00 (m, 1 H), 4,37 (m, 4 H), 3,84 (m, 3 H), 3,58 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 2,62 (m, 3 H), 2,36 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H)	
67		1-{2-[2-(3-terc-butilpirrolidín-1-il)etil}fenil)piperidín-2-ona	329	7,39-7,33 (m, 1 H), 7,33-7,27 (m, 3 H, incluyendo CDCl ₃), 7,17-7,13 (m, 1 H), 3,66-3,45(m, 2 H), 2,94-2,70 (m, 5 H), 2,63-2,56 (m, 3 H), 2,49-2,40 (m, 1 H), 2,35-2,25 (m, 1 H), 2,16-2,07 (m, 1 H), 2,04-1,94 (m, 4 H), 1,89-1,80 (m, 1 H), 1,66-1,55 (m, 1 H), 0,9 (s, 9 H)	
68	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidín-2-ona	381	(DMSO) 7,33 (m, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 7,13 (m, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 6,80 (m, 1 H), 6,71 (m, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 4,32 (m, 4 H), 3,91 (m, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,49 (m, 1 H), 3,24 (m, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 2,55 (m, 2 H), 2,27 (m, 1 H), 1,77 (m, 4 H),	
69		1-(2-{2-[3-(2-cloro-2,2-difluoroetil)pirrolidín-1-	371	-	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
		il]etil}fenil)piperidin-2-ona	/373		
70		1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	351	8,56 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,76 (m, 2 H), 3,40 (m, 6 H), 2,85 (m, 2 H), 2,37 (m, 3 H), 2,12 (m, 1 H), 1,87 (m, 4 H)	
71	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	351	8,56 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,79 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,31 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,76 (m, 2 H), 3,40 (m, 6 H), 2,85 (m, 2 H), 2,37 (m, 3 H), 2,12 (m, 1 H), 1,87 (m, 4 H)	
72		1-(2-{2-[3-(1-acetilpiperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	398	-	
73		1-(2-{2-[3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	350	8,47 (s, 2 H), 7,33 (m, 1 H), 7,25 (dd, J1 = 5,2 Hz, J2 = 3,8 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 3,4 Hz, 2 H), 7,11 (dd, J1 = 5,5 Hz, J2 = 3,7 Hz, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,01 (m, 1 H), 2,58 (m, 3 H), 2,33 (m, 1 H), 1,87 (m, 5 H)	
74		1-(2-{2-[3-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	368	8,06 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,80 (m, 7 H), 2,59 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 1,92 (m, 6 H), 1 protón adicional debido a una impureza	
75		1-(2-{2-[3-(tetrahydrofuran-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	343	7,29 (m, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 3,58 (m, 4 H), 3,33 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,12 (m, 4 H), 2,97 (m, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,37 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 2,29 (m, 2 H), 1,85 (m, 8 H), 1,58 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H)	
76	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(tetrahydrofuran-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	343	7,29 (m, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 3,58 (m, 4 H), 3,33 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,12 (m, 4 H), 2,97 (m, 1 H), 2,70 (m, 2 H), 2,37 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 2,29 (m, 2 H), 1,85 (m, 8 H), 1,58 (m, 1 H), 1,38 (m, 1 H)	
77	1.ácido trifluoroacético	trifluoroacetato de (+)-1-(2-{2-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	357	7,29 (m, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 3,76 (m, 2 H), 3,49 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 1 H), 3,16 (m, 8 H), 2,78 (m, 1 H), 2,69 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,78 (m, 4 H), 1,57 (m, 1 H), 1,47 (m, 2 H), 1,35 (m, 1 H), 1,12 (m, 2 H)	+0,006 (0,6%)
78	1.ácido oxálico	oxalato de (+)-1-(2-{2-[3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	357	7,29 (m, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 3,76 (m, 2 H), 3,49 (dd, J = 12,0, 6,8 Hz, 1 H), 3,16 (m, 8 H), 2,78 (m, 1 H), 2,69 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,26 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 1,78 (m, 4 H), 1,57 (m, 1 H), 1,47 (m, 2 H)	+0,003 (0,52%)

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
				H), 1,35 (m, 1 H), 1,12 (m, 2 H)	
79	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	356	8,37 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 3,85 (m, 2 H), 3,47 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,17 (m, 4 H), 2,94 (m, 1 H), 2,79 (m, 2 H), 2,59 (m, 2 H), 2,35 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,93 (m, 4 H), 1,72 (m, 1 H), falta un H solapado por el disolvente(H ₂ O)	
80		1-(3-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	356	8,40 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,37 (quad, 1 H), 3,66 (m, H ₂ O), 3,47 (m, 3H), 3,38 (m,3H), 3,25 (m, 5H), 2,93 (m,1H), 2,80 (m, 2H), 2,52 (DMSO), 2,38 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 1,91 (m, 4H), 1,73 (m, 1 H)	
81	1.ácido trifluoro acético	trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	357	-	
82		1-(2-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	380	-	
83		1-(2-{2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	368	8,47 (s, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 3,02 (s, 1 H), 2,79 (s, 0 H), 2,60 (m, 3 H), 2,36 (m, 4 H), 2,18 (m, 3 H), 1,88 (m, 7 H)	
84		1-(2-{2-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	368	8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,66 (t, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 7,26 (m, 2 H), 7,16 (m, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,13 (m, 2 H), 2,94 (m, 1 H), 2,67 (m, 5 H), 2,35 (m, 4 H), 2,16 (m, 3 H), 1,87 (m, 5 H)	
85		1-(2-{2-[3-(2-fluoro-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	347	-	
86		1-[2-(2-[3-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	384	-	
87	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona	370	8,29 (s, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,11 (m, 2 H), 8,02 (m, 2 H), 4,76 (m, 1 H), 4,52 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 4,18 (m, 4 H), 4,00 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,15 (m, 4 H), 2,98 (m, 1 H), 2,88 (s, 1 H)	
88		1-(3-{2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	369	8,39 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1 H), 7,20 (m, 2 H), 3,99 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 2,78 (m, 7 H), 2,55 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,01 (m, 6 H), 1,77 (m, 2 H)	
89	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-	351	8,56 (m, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H),	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
		il)piperidin-2-ona, isómero A		2,85 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 1,86 (m, 4 H), el H que falta está solapado por el disolvente (H ₂ O)	
90	1.ácido oxálico	oxalato de (+)-1-(3-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	392	(DMSO) 8,41 (d, 1 H, J = 3,6 Hz), 7,83 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,34 (m, 6 H), 2,88 (m, 3 H), 2,34 (m, 1 H), 2,08 (m, 4 H), 1,79 (m, 9 H), 1,39 (m, 1 H), 1,20 (m, 2 H)	+0,010 (0,51%, 365 nm)
91	1.ácido oxálico	oxalato de (-)-1-(3-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	392	(DMSO) 8,40 (dd, 1 H, J = 4,6, 1,4 Hz), 7,83 (dd, 1 H, J = 7,5, 1,1 Hz), 7,37 (dd, 1 H, J = 7,6, 4,8 Hz), 3,84 (d, 2 H, J = 6,7 Hz), 3,30 (m, 7 H), 2,81 (d, 3 H, J = 7,4 Hz), 2,05 (m, 5 H), 1,80 (m, 8 H), 1,19 (m, 2 H)	-0,008 (0,52%, 365 nm)
92		1-(3-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	381	-	
93	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	381	1 H 1,03 s 6,84 1 H 2,68 d 4,05 d 0,68 1 H 2,88 s 1,32 1 H 3,12 m 2,15 1 H 3,58 m 2,30 1 H 4,32 m 32,10 1 H 7,47 d 1,07 d 8,18 1 H 7,71 d 1,05 d 7,13 1 H 8,14 dd 1,08 d 6,97 d 4,86 1 H 8,29 s 1,55 1 H 8,44 t 1,05 t 7,65 1 H 8,64 d 1,00 d 7,15 1 H 9,18 d 1,00 d 3,53	
94	1.ácido oxálico	oxalato de 1-[3-(2-[3-[6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	409	9,21 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 8,43 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J ₁ = 7,5 Hz, J ₂ = 4,8 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,05 (m, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 4,46 (m, 1 H), 4,23 (m, 6 H), 3,64 (m, 2 H), 3,31 (m, 1 H), 3,17 (m, 2 H), 2,94 (m, 1 H), 2,66 (m, 4 H), 2,08 (d, J = 6,1 Hz, 6 H)	
95	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	356	(DMSO) 8,39 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 3,85 (m, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 3,28 (m, 5 H), 2,97 (m, 1 H), 2,80 (m, 2 H), 2,56 (m, 3 H), 2,33 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,88 (m, 4 H), 1,72 (m, 1 H)	
96	1.ácido oxálico	oxalato de 6-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]etil}pirrolidin-3-il)piridina-2-carbonitrilo	376	9,21 (dd, J ₁ = 4,4 Hz, J ₂ = 1,1 Hz, 1 H), 8,86 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,77 (m, 1 H), 8,66 (m, 1 H), 8,56 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J ₁ = 7,6 Hz, J ₂ = 4,8 Hz, 1 H), 4,62 (m, 4 H), 4,14 (m, 6 H), 3,65 (m, 2 H), 3,13 (m, 3 H), 2,92 (m, 2 H), 2,66 (m, 4 H)	
97	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	369	9,22 (dd, J ₁ = 8,4 Hz, J ₂ = 4,0 Hz, 2 H), 8,66 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 4,78 (m, 2 H), 4,66 (m, 2 H), 4,49 (m, 1 H), 4,14 (m, 6 H), 3,64 (m, 2 H), 3,16 (m, 3 H), 2,98 (m, 1 H)	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
98		1-[3-(2-{3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	419	-	
99		1-[3-(2-{3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidín-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	371	8,32 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 6,86 (m, 1 H), 5,03 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,64 (m, 2 H), 3,28 (s, 1 H), 2,94 (m, 2 H), 2,61 (m, 2 H), 2,34 (m, 4 H), 1,83 (m, 4 H)	
100	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	370	8,40 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 6,90 (m, 2 H), 4,96 (m, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,82 (m, 3 H), 3,36 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 2,30 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,85 (m, 4 H)	
101	1.ácido oxálico	oxalato de 1-(3-{2-[3-(2-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	370	9,18 (m, 1 H), 8,64 (m, 1 H), 8,18 (m, 1 H), 8,07 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 7,79 (m, 2 H), 5,83 (m, 1 H), 5,15 (m, 3 H), 4,65 (s, 3 H), 4,15 (m, 1 H), 3,99 (m, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 3,14 (m, 1 H), 2,64 (m, 4 H)	
102	1.ácido oxálico	oxalato de (-)-1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	351	(DMSO) 8,55 (m, 1 H), 8,40 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,77 (m, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 3,88 (m, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 3,39 (m, 6 H), 2,86 (m, 2 H), 2,56 (s, 1 H), 2,37 (m, 2 H), 2,13 (m, 1 H), 1,84 (m, 4 H)	-0,144 (0,5%)
103		1-(3-{2-[3-(6-metilpiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	365	8,31 (dd, J1 = 4,7 Hz, J2 = 1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J1 = 7,4 Hz, J2 = 4,8 Hz, 1 H), 7,02 (t, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,81 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 2,94 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 2,71 (m, 1 H), 2,58 (m, 6 H), 2,36 (m, 5 H), 2,12 (m, 1 H), 1,88 (m, 5 H)	
104	1.ácido oxálico	oxalato de 1-[3-(2-{3-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	417	(DMSO) 8,75 (m, 1 H), 8,42 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,81 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 6,60 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 2,34 (m, 1 H), 2,19 (m, 1 H), 1,83 (m, 4 H), 1,03 (m, 1 H), el H que falta está solapado por el disolvente (H ₂ O)	
105		1-(3-{2-[3-(4-metoxipirimidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona	382	-	
106		1-[3-(2-{3-[6-(4-fluorofenil)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	445	-	
107	1.ácido oxálico	oxalato de 1-[3-(2-{3-[6-(ciclobutiloxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	421	(DMSO) 9,20 (m, 1 H), 8,66 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,45 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J1 = 7,6 Hz, J2 = 4,8 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,91 (t, J = 7,4 Hz), 4,46 (m, 4 H), 4,15 (m, 7 H), 3,64 (m, 2 H), 3,18 (m, 4 H), 2,86 (m, 3 H), 2,62 (m, 5 H), 2,42 (d, J = 10,1 Hz, 1	

n°	ADUCTO	NOMBRE DE IUPAC	LC-MS (MH ⁺)	Descripción de RMN (CDCl ₃ , si es diferente se especifica)	αD (589 nm)
				H)	
108		1-[3-(2-{3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	449	-	
109		1-[3-(2-{3-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	417	-	
110		1-[3-(2-{3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il}etil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	419	(DMSO) 9,55 (s, 1 H), 9,26 (d, 1 H, J = 4,4 Hz), 9,06 (s, 1 H), 8,46 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 8,04 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 4,69 (m, 0 H), 4,22 (m, 2 H), 3,77 (m, 1 H), 3,49 (m, 7 H), 3,17 (m, 2 H), 2,97 (m, 1 H), 2,72 (m, 5 H)	
111	1.ácido oxálico	oxalato de 1-[3-(2-{3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il}etil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona	421	(DMSO) 8,52 (d, 2 H, J = 8,03Hz), 8,39 (d, 2 H, J = 8,03Hz), 8,35 (s, 1 H), 4,54 (s, 3 H), 2,62 (m, 3 H), 4,44 (m, 2 H), 4,33 (m, 2 H), 4,17 (m ancho, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 3,38 (t, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 2,82 (m, 1 H), 2,62 (m, 3 H), otras señales enmascaradas por los picos del disolvente.	
112		1-(5-fluoro-3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona (mezcla de enantiómeros 80/20)	369	9,27 (m, 1 H), 9,13 (d, 1 H, J = 2,9 Hz), 8,61 (d, 1 H, J = 9,3 Hz), 8,47 (td, 1 H, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,07 (d, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,99 (m, 1 H), 4,58 (m, 1 H), 4,24 (dd, 1 H, J = 9,5, 7,4 Hz), 3,79 (t, 1 H, J = 8,4 Hz), 3,43 (m, 6 H), 3,15 (d, 3 H, J = 14,8 Hz), 2,96 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,1 Hz), 2,79 (m, 1 H), 2,66 (m, 5 H)	

Ejemplo 20. Ensayo de unión de [³H]-5-carboxitriptamina (5-CT)

Condiciones de cultivo celular y preparación de membranas:

- 5 Células Flp-In HEK293 que expresan establemente el receptor 5-HT_{7D} se generaron en el laboratorio. Las células se subcultivaron en DMEM suplementado con 10% de FBS dializado, 100 UI/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina y 200 µg/ml de higromicina. Las células se cultivaron a 37° C en una atmósfera humificada que contenía 5% de CO₂. Se llevaron a cabo preparaciones de membranas como se describe en Gillard et al., Eur. J. Pharmacol. (2006) 536, 102-108.

Ensayo de unión de [³H]-5-carboxitriptamina (5-CT):

- 10 Se midió la afinidad de los compuestos para los receptores 5-HT_{7D} humanos en un ensayo de competición frente a [³H]5-CT. Este ensayo de unión se adaptó de Plassat *et al.*, (1993). Brevemente, membranas de células HEK293 Flp-In que expresan receptores 5-HT_{7D} humanos (1-5 µg de proteína por ensayo) se incubaron a 25° C durante 180 minutos en 0,2 ml de un tampón Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) que contenía MgCl₂ 2 mM, [³H]5-CT 0,3-0,4 nM y concentraciones crecientes de los compuestos de prueba. Se definió la unión no específica (NSB) como la unión residual observada en presencia de serotonina (5-HT) 10 µM. Se separaron el radioligando libre y el unido a la
- 15 membrana por filtración rápida a través de filtros de fibras de vidrio remojados previamente en polietilimina al 0,1%. Las muestras y filtros se enjuagaron con tampón Tris-HCl (pH 7,4) 50 mM, enfriado con hielo. La radioactividad atrapada en los filtros se contó por centelleo líquido en un contador β.

Los compuestos de fórmula I según la invención mostraron valores de pK_i de al menos 7,0.

Ejemplo 21. Medida de la concentración intracelular de cAMP.

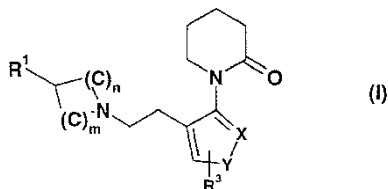
- El antagonismo de los compuestos de ensayo sobre 5-HT_{7D} humano se evaluó en un ensayo de cAMP mediante la medición de los desplazamientos a la derecha de una curva de concentración-respuesta de 5-CT y la disminución del efecto máximo de 5-CT. Brevemente, se preincubaron células 5-HT_{7D} HEK293 Flp-In humanas a 750 células por pocillo durante 60 minutos a 25° C en 40 µl de tampón HBSS (pH 7,4) que contenía HEPES 20 nM, IBMX 0,1 mM y el compuesto de ensayo. Se añadió 5-CT a concentraciones crecientes y se incubaron las muestras durante 60 minutos más. Se llevó a cabo la terminación de la incubación y la medición de las concentraciones de cAMP según las directrices proporcionadas con el kit (HTRF cAMP dynamic kit - 62AM2PEC, CisBio International, France). El compuesto de referencia antagonista de 5-HT₇ fue la mianserina.
- 10 Los mejores compuestos de fórmula I según la invención tienen un efecto insuperable, es decir, inhiben el efecto máximo inducido por 5-CT.

Ejemplo 22. Modelo de extravasación dural de la migraña.

- En el modelo establecido de extravasación dural, se cree que una reducción de la extravasación de proteínas plasmáticas en la duramáter inducida por un compuesto es predictivo de actividad en la inflamación dural observada en la migraña (Johnson, Neuroreport, 1997, 8, 2237-2240). Ratas Sprague-dawley (280-350 g) se anestesian (pentobarbital 60 mg/kg i.p.), se cateteriza la vena femoral a continuación (PE 50 diámetro interno 0,58 mm, diámetro externo 0,965 mm) para la infusión de isotiocianato de fluoresceína-albúmina de suero bovino (FITC-BSA) e inyección del fármaco, y se realiza una traqueotomía para facilitar la respiración. La temperatura del cuerpo de la rata se mantiene a 37° C.
- 20 La rata se coloca entonces en un marco estereotáxico (Kopf instruments); la referencia antero-posterior (0) se toma en la barra entre las orejas. Después de una incisión de línea media del cuero cabelludo sagital, se realizan dos craneotomías manualmente (con una sonda manual en forma de fresa de 2,2 mm; posición: + 5,4 mm desde la línea entre las orejas, + 3,8 mm de la sutura media). Dos electrodos estimulantes (electrodos aislados de A-M Systems de acero inoxidable de diámetro de 0,10, 12 MΩ, de inclinación de 8°, amplitud entre los electrodos: 1,6 mm) se introducen entonces en los ganglios del trigémino izquierdo (9,1 mm de profundidad desde la superficie del cráneo). La posición se confirma por el parpadeo del ojo izquierdo después de la estimulación (1 pulso 60 µA).
- El compuesto de ensayo se administra por vía intravenosa (1 ml/kg); aproximadamente 5 minutos después de la inyección, se perfunde FITC-BSA (Sigma A9771 preparado a 50 mg/kg en solución de tampón de fosfato Sigma P4417) (0,3 ml/2 minutos) a través del catéter de la vena femoral.
- 30 Al final de la perfusión, los ganglios trigéminos se estimulan eléctricamente (60 µA, 200 ms, 4 Hz) durante 3 minutos. Alternativamente, el compuesto se dosifica por vía oral antes de la anestesia aproximadamente 45 minutos antes de la estimulación eléctrica como se describe anteriormente.
- Inmediatamente después de la estimulación, las ratas se sacrifican por desangrado, se retira la parte superior del cráneo, y se recogen las duramátters de la izquierda (ipsilateral a la estimulación) y derecha (contralateral a la estimulación) y se colocan en agua filtrada y después en portaobjetos de microscopio, y se las deja secar (30° protegidas de la luz, mínimo de 3 horas).
- 35 La posición del electrodo en los ganglios trigéminos (antero-posterior y dorso/ventral) se verifica bajo microscopio (x16).
- El nivel de fluorescencia en las duramátters ipsi- y contra- lateral a la estimulación de los ganglios trigéminos se cuantifica con una cámara digital (filtro de Hamamatsu C4742-98 para objetivo FITC de Nikon 2,8X) y software de análisis (WIT5.3, Logical vision).
- 40 Los compuestos preferidos son los que previenen eficazmente la fluorescencia ipsilateral con la estimulación de los ganglios trigéminos y por lo tanto previenen la extravasación.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de 2-oxo-piperidinilo según la fórmula I, sus isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



5

en donde

X es o bien CH o N; Y es o bien -NR⁴- o -CH=CH-; con la condición que X es N cuando Y es -NR⁴-;

n es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3; m es 1 o 2;

10 R¹ es un alquilo C₁₋₆, sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heterociclo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o no sustituido; o R¹ es un resto -O-R²;

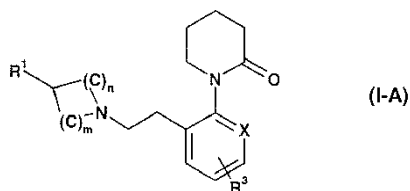
R² es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido o halógeno; y

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 en donde "sustituido" significa que "alquilo", "arilo" y "heteroarilo" pueden opcionalmente estar sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, amino, arilo, heteroarilo, alcoxi, halógeno, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, amido, y acilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula I-A,



20

en donde

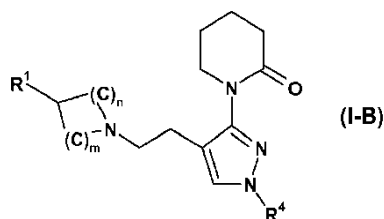
X es o bien CH o N;

n es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3; m es 1 o 2;

25 R¹ es un alquilo C₁₋₆, sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heterociclo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈, sustituido o no sustituido; o R¹ es un resto -O-R² en donde R² es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido o halógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula I-B,



30

en donde

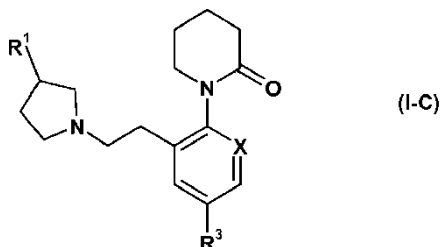
n es un número entero seleccionado de 1, 2 o 3; m es 1 o 2;

R¹ es un alquilo C₁₋₆, sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heterociclo sustituido o no sustituido, y un cicloalquilo C₃₋₈, sustituido o no sustituido; o R¹ es un resto -O-R²; en donde R² es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

5 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ es bencilo, 2-bromobencilo, terc-butilo, 2-metilpropilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, propilo, fenilo, 2-carbamoilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-(metilcarbamoil)fenilo, 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo, 2-(pirrolidin-1-il)carbonil)fenilo, 2-(trifluorometil)fenilo, 3-(trifluorometil)fenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, ciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo, piridin-2-ilo, 6-cianopiridin-2-ilo, 3-fluoropiridin-2-ilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-(4-fluorofenil)piridin-2-ilo, 6-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo, 6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-trifluorometilpiridin-2-ilo, 6-(ciclobutiloxi)piridin-2-ilo, 6-(difluorometoxi)piridin-2-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-ilo, 15 piridin-3-ilo, 2-fluoropiridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-metoxipirimidin-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 1-acetilpiperidin-2-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula I-C,



en donde

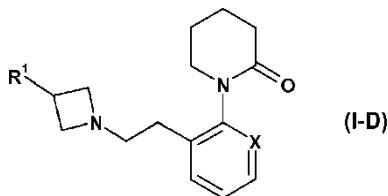
20 X es o bien CH o N;

R¹ es un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, y un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; o R¹ es un resto -O-R²;

25 R² es un alquilarilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido o halógeno.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula I-D,



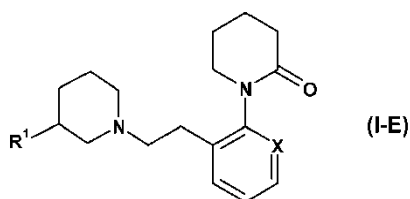
en donde

30 X es o bien CH o N;

R¹ es un alquilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o no sustituido; o R¹ es un resto -O-R²; y

35 R² es un alquilarilo C₁₋₄ sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula I-E,



en donde

X es o bien CH o N;

5 R^1 es un alquilo C_{1-4} sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un piridinilo sustituido o no sustituido, un pirimidinilo sustituido o no sustituido, un tiazolilo sustituido o no sustituido, un piperidinilo sustituido o no sustituido, un tetrahidropirranilo sustituido o no sustituido, un tetrahidrofuranilo sustituido o no sustituido, y un ciclohexilo sustituido o no sustituido; o R^1 es un resto $-O-R^2$; y

R^2 es un bencilo sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, o un piridinilo sustituido o no sustituido; preferiblemente un bencilo o un fenilo sustituido o no sustituido.

10 8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado del grupo que comprende:

oxalato de (+)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzamida;

oxalato de N-metil-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzamida;

oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

oxalato de 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzamida;

15 oxalato de 1-[2-(2-{3-[2-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}etil)fenil]piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

20 oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

1-[2-(2-{3-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de (+)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

oxalato de (-)-2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

1-{2-[2-(3-fenilpirrolidin-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona;

25 oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

oxalato de 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;

(-)-1-[2-(2-{3-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de (+)-1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

30 oxalato de (-)-1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-[2-(2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

oxalato de 1-{2-[2-(3-fenilazetid-1-il)etil]fenil}piperidin-2-ona;

oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

35 oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

- oxalato de 1-(2-{2-(3-fenilpiperidin-1-il)etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(benciloxi)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 5 oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)benzonitrilo;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)etil]fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-hidroxifenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 10 dioxalato de 1-(2-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 1-(2-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[(3R)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- trifluoroacetato de 1-(2-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 15 oxalato de 1-(2-{2-[(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}piperidin-3-il)benzonitrilo;
- oxalato de (-)-4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;
- oxalato de (+)-4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)benzonitrilo;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 20 oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-fluorofenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(3,4-difluorofenil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(bencilpirrolidin-1-il)etil]fenil)piperidin-2-ona;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenoxi)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 25 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}pirrolidin-3-il)oxi]benzonitrilo;
- oxalato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 1-(2-{2-[3-(bencilazetidín-1-il)etil]fenil)piperidin-2-ona;
- 1-(2-{2-[3-(piridin-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 30 oxalato de 4-[(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo;
- trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(propilpirrolidin-1-il)etil]fenil)piperidin-2-ona;
- 3-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo;
- 2-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]etil}azetidín-3-il)oxi]benzonitrilo;
- 35 1-(2-{2-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 1-(2-{2-[3-(3-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 1-(2-{2-[3-(2-bromobencil)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;

- 4-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]etil}pirrolidin-3-il)benzoniitrilo;
 1-(2-{2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(2-{2-[3-(5-bromo-2-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(2-{2-[3-fenoxiazetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 5 1-(2-{2-[3-terc-butilpirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(2-{2-[3-(2-metoxifenoxi)azetidín-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(2-cloro-2,2-difluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
- 10 1-(2-{2-[3-(1-acetilpiperidin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(piridin-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(2-fluoropiridin-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(tetrahidrofuran-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidrofuran-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 15 trifluoroacetato de (+)-1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de (+)-1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 trifluoroacetato de 1-(2-{2-[3-(tetrahidro-2H-piran-3-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 20 1-(2-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(2-{2-[3-(2-fluoro-2-metilpropil)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-[2-(2-[3-[2-oxo-2-(pirrolidin-1-il)etil]pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
- 25 oxalato de 1-(2-{2-[3-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]etil}fenil)piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona,
 isómero A;
 oxalato de (+)-1-(3-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
- 30 oxalato de (-)-1-(3-{2-[3-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(6-metoxipiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-[3-(2-[3-[6-(propan-2-iloxi)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(3S)-3-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
- 35 oxalato de 6-(1-{2-[2-(2-oxopiperidin-1-il)piridin-3-il]etil}pirrolidin-3-il)piridino-2-carbonitrilo;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-[3-(2-[3-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;

- 1-[3-(2-{3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidín-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(4-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-(3-{2-[3-(2-fluorofenoxi)azetidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona; oxalato de 1-(3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
- 5 1-(3-{2-[3-(6-metilpiridin-2-il)pirrolidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-[3-(2-{3-[6-(1H-pirazol-1-il)piridin-2-il]pirrolidín-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
 1-(3-{2-[3-(4-metoxipiridin-2-il)pirrolidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona;
 1-[3-(2-{3-[6-(4-fluorofenil)piridin-2-il]pirrolidín-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-[3-(2-{3-[6-(ciclobutiloxi)piridin-2-il]pirrolidín-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
- 10 1-[3-(2-{3-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il]pirrolidín-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
 1-[3-(2-{3-[6-(difluorometoxi)piridin-2-il]pirrolidín-1-il}etil)piridin-2-il]piperidin-2-ona; 1-[3-(2-[3-(piridin-2-il)pirrolidín-1-il]etil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
 oxalato de 1-[3-(2-[3-(piridin-2-il)pirrolidín-1-il]etil)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-2-ona;
 1-(5-fluoro-3-{2-[3-(piridin-2-il)pirrolidín-1-il]etil}piridin-2-il)piperidin-2-ona.
- 15 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.
 10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para uso en el tratamiento de la migraña.