

CSA673545



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SEBASTIAN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-133050

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS PIRIDIL PIPERIDINA DEL RECEPTOR DE
OREXINA

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907
E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de Noviembre de 2009

P2009/000184

Señalado, No pago Excluido

FN 23-12-2009

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-133050- -00000-0000

Fecha: 2009-11-23 16:48:59

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eva: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 188


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000184

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC. (Folio 228 33)

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Michael J. BRESLIN 2) Paul J. COLEMAN 3) Christopher D. COX
4) John D. SCHREIER

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidenses

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/006563

Fecha

Mayo 22, 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/147518

Fecha

Diciembre 4, 2008

6

Título (54) ANTAGONISTAS PIRIDIL PIPERIDINA DEL RECEPTOR DE OREXINA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 413/14, A61K
31/4525, A61P 25/00, A61K 31/454, A61K 31/4535, A61K 31/506, C07D 417/14

8

Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 23, 2007

(31) Número de Solicitud

60/931.458

9

Comprobante de pago No. 09-

Fecha Noviembre 23 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-132 370

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 87,679
FECHA : NOVIEMBRE 23 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-133050- -00000-0000

Fecha: 2009-11-23 16:48:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	130533616	23/11/2009	4,446,000.00

***** CONCEPTO *****

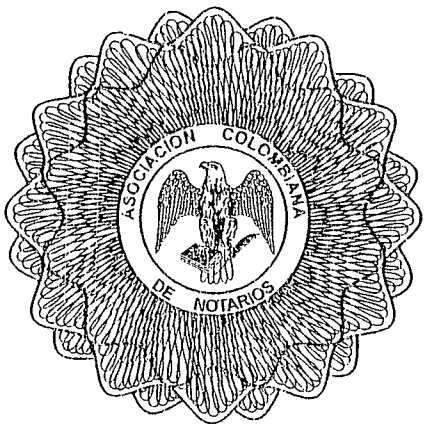
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

WK 4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -

TRESCIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintidos - - - (22) días del mes de
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),

ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA - - -

Se Dio
3 Copias
29 MAR. 2007

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA - - - - -

NIT: 830122870-6. - - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor de
edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y
representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con
número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad
legalmente constituida mediante escritura pública número mil
ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de
Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo
acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por
la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su
protocolización y declaró - - - - -

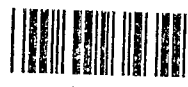
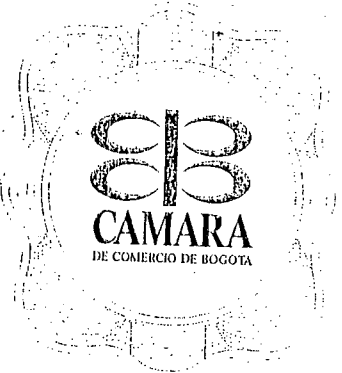
PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder
con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

PODER GENERAL - - - - -

El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.-----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y recon convenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



01



* 5 5 4 7 1 8 1 1 *

9

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C250201058041(T0708

HOJA : 001

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.
LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK
N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

ESCRITURA	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	INSCRIPCION	FECHA
0001328	2003/07/04	00039	BOGOTA D.C.	00887749	2003/07/09

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO; DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE O POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS
CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA
NO. CUOTAS: 4,000.00

C.C. 00045483209

VALOR:\$40,000,000.00

RAISBECK LLINAS JAMES IAN
NO. CUOTAS: 4,000.00

C.C. 00079376996

VALOR:\$40,000,000.00

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
NO. CUOTAS: 4,000.00

C.C. 00079782747

VALOR:\$40,000,000.00

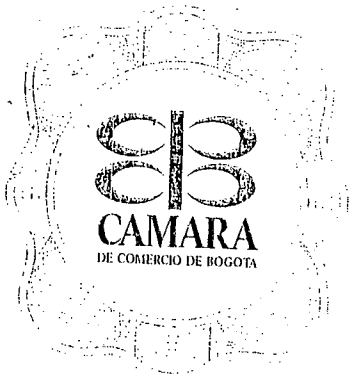
TOTALES

NO. CUOTAS: 12,000.00

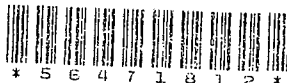
VALOR :\$120,000,000.00

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL
CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



01



* 5 6 4 7 1 8 1 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTÁ

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

* * * * *

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE GERENTE

IDENTIFICACION

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

C.C.00079782747

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

RAISBECK LLINAS JAMES IAN

C.C.00079376996

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

** REVISOR FISCAL: **

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

REVISOR FISCAL

IDENTIFICACION

LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO

C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

T. A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :
QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES
ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

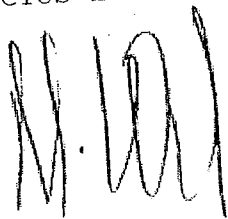
CERTIFICA :
DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS
ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5)
DIAS HABLES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO
SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA
LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON
INFORMATIVOS
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION
DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24
FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO
DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION
IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO,
MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA
QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS
EFECTOS LEGALES.



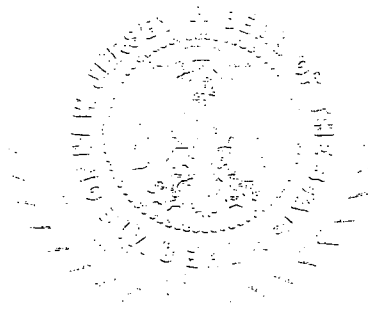
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

General Power

The undersigned,

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.
hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Poder General

El suscrito,

MERCK & CO., INC.

domiciliado en

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

Donna L. Margiotto
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

February 1, 2007

City/Country/Ciudad, País: Rahway, NJ, USA.

Natalia Castro

Zayde Chahin

José Luis Londoño

Felipe Mendoza

Simón Salinas

Alexander Agudelo

Camilo A. Rodríguez

Of Counsel

Guillermo Chahin

Graciela Melo

Jacqueline Chaparro

Cruz E. de Moncalcano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date, February 1, 2007
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Senior Manager, Patent
Administration
of MERCK & CO., INC.

3. That MERCK & CO., INC.,
having its principal place of business located in
New Jersey, USA,
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Corporate Resolution No. 5 -- Patent
Matters, amended October 24, 2006 by the
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at
a meeting held on October 24, 2006.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Donna L. Margiotto

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature): X

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Paisbeck & Friend
Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey - Mi comisión
vence el 30 de Noviembre de 2008".

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
573217
COPIA FIRMADA POR
NOTARIO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

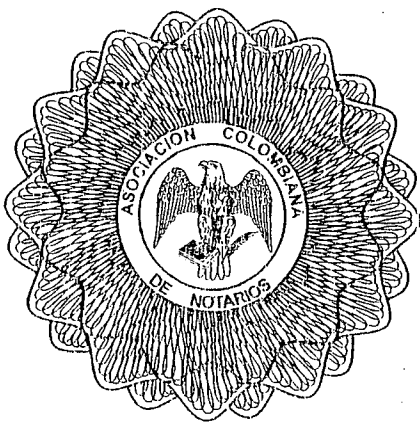
Apostilla adjunta:

APOSTILLA:	
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Barbara Ann Cozzi
3. Actuando en calidad de:	Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de:	Barbara Ann Cozzi, Notario
<u>Certificado</u>	
5. En:	Trenton, New Jersey
6. El:	6 de February de 2007
7. Por:	Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey
8. Bajo el No.:	A282565
9. Sello / estampilla:	El Estado de New Jersey - Sello del Estado
10. Firma:	Bradley Abelow

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 MAR 1 A 8:49
JEFES DE CALIFICACIONES
DIPLOMA D.C.

COPIA FIRMADA POR
NOTARIO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

WK 4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de

edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

2. Que el otorgamiento ha suscrito el referido documento en su carácter de ----- de -----

4. Que -----

con sede principal ubicada en -----

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.-----

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima. -----

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2,3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s): -----

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:-----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".-----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presente documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey} -----

6) El 6 de February de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey. -----

8 Bajo el No. A282565 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jersey- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

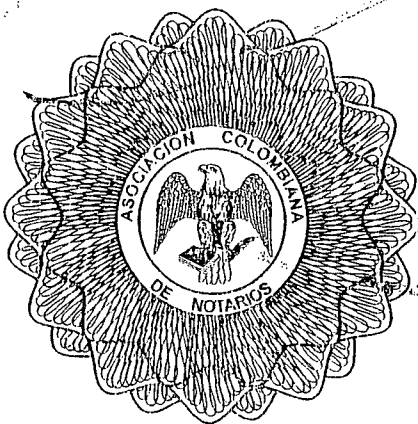
E-mail: treseser1@yahoo.com 9508-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos: WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371.---

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

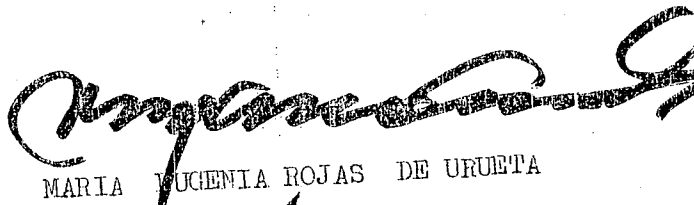
IVA \$ 14.642.00 ✓


CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 Bogotá

TEL: 601-7700





MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

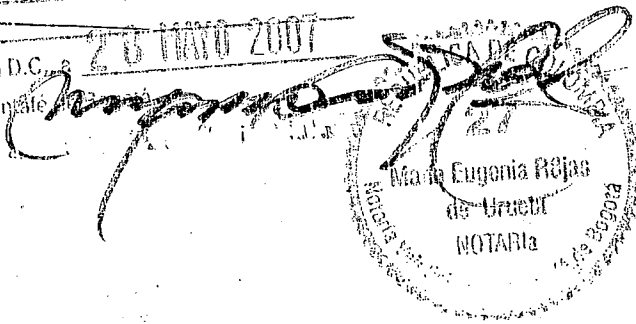


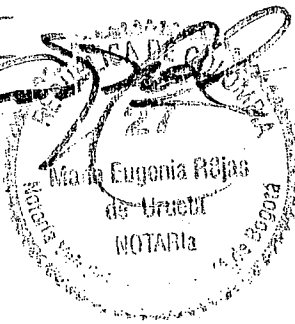
redb.

Es fiel y Cuarta (4^a)
fotocopia de la Escritura Pública No. 3-12
de fecha 22 de Marzo de 2007
tomada de su original que expidió en
Ocho (8) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C. 25 MAYO 2007
El Notario Ventisiete de Santafé







(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 December 2008 (04.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/147518 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4535 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2008/006563

(22) International Filing Date: 22 May 2008 (22.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/931,458 23 May 2007 (23.05.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK & CO., INC.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BRESLIN, Michael, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **COLEMAN, Paul, J.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **COX, Christopher, D.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). **SCHREIER, John, D.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(74) Common Representative: **MERCK & CO., INC.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

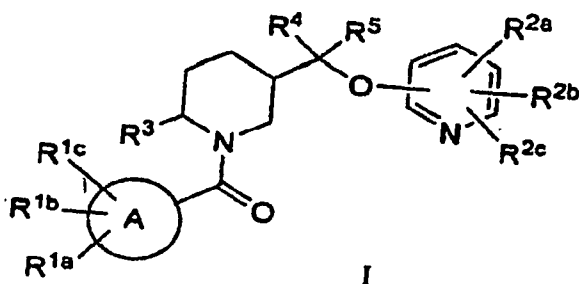
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(54) Title: PYRIDYL PIPERIDINE OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: The present invention is directed to pyridyl piperidine compounds of formula (I) which are antagonists of orexin receptors, and which are useful in the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders and diseases in which orexin receptors are involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in which orexin receptors are involved.

3

TITLE OF THE INVENTION

PYRIDYL PIPERIDINE OREXIN RECEPTOR ANTAGONISTS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The orexins (hypocretins) comprise two neuropeptides produced in the hypothalamus: the orexin A (OX-A) (a 33 amino acid peptide) and the orexin B (OX-B) (a 28 amino acid peptide) (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Orexins are found to stimulate food consumption in rats suggesting a physiological role for these peptides as mediators in the central feedback mechanism that regulates feeding behaviour (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Orexins regulate states of sleep and wakefulness opening potentially novel therapeutic approaches for narcoleptic or insomniac patients (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451). Orexins have also been indicated as playing a role in arousal, reward, learning and memory (Harris, et al., Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577). Two orexin receptors have been cloned and characterized in mammals. They belong to the super family of G-protein coupled receptors (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585): the orexin-1 receptor (OX or OX1R) is selective for OX-A and the orexin-2 receptor (OX2 or OX2R) is capable to bind OX-A as well as OX-B. The physiological actions in which orexins are presumed to participate are thought to be expressed via one or both of OX 1 receptor and OX 2 receptor as the two subtypes of orexin receptors.

20 Orexin receptors are found in the mammalian brain and may have numerous implications in pathologies such as depression; anxiety; addictions; obsessive compulsive disorder; affective neurosis; depressive neurosis; anxiety neurosis; dysthymic disorder; behaviour disorder; mood disorder; sexual dysfunction; psychosexual dysfunction; sex disorder; schizophrenia; manic depression; delirium; dementia; severe mental retardation and dyskinesias such as Huntington's disease and Tourette syndrome; eating disorders such as anorexia, bulimia, cachexia, and obesity; addictive feeding behaviors; binge/purge feeding behaviors; cardiovascular diseases; diabetes; appetite/taste disorders; emesis, vomiting, nausea; asthma; cancer; Parkinson's disease; Cushing's syndrome/disease; basophile adenoma; prolactinoma; hyperprolactinemia; hypophysis tumour/adenoma; hypothalamic diseases; inflammatory bowel disease; gastric dyskinesia; gastric ulcers; Froehlich's syndrome; adrenohypophysis disease; hypophysis disease; adrenohypophysis hypofunction; adrenohypophysis hyperfunction; hypothalamic hypogonadism; Kallman's syndrome (anosmia, hyposmia); functional or psychogenic amenorrhea; hypopituitarism; hypothalamic hypothyroidism; hypothalamic- adrenal dysfunction; idiopathic hyperprolactinemia; hypothalamic disorders of growth hormone deficiency; idiopathic growth deficiency; dwarfism; gigantism; acromegaly; disturbed biological

and circadian rhythms; sleep disturbances associated with diseases such as neurological disorders, neuropathic pain and restless leg syndrome; heart and lung diseases, acute and congestive heart failure; hypotension; hypertension; urinary retention; osteoporosis; angina pectoris; myocardial infarction; ischemic or haemorrhagic stroke; subarachnoid haemorrhage; 5 ulcers; allergies; benign prostatic hypertrophy; chronic renal failure; renal disease; impaired glucose tolerance; migraine; hyperalgesia; pain; enhanced or exaggerated sensitivity to pain such as hyperalgesia, causalgia, and allodynia; acute pain; burn pain; atypical facial pain; neuropathic pain; back pain; complex regional pain syndrome I and II; arthritic pain; sports injury pain; pain related to infection e.g. HIV, post-chemotherapy pain; post-stroke pain; post-operative pain; 10 neuralgia; emesis, nausea, vomiting; conditions associated with visceral pain such as irritable bowel syndrome, and angina; migraine; urinary bladder incontinence e.g. urge incontinence; tolerance to narcotics or withdrawal from narcotics; sleep disorders; sleep apnea; narcolepsy; insomnia; parasomnia; jet lag syndrome; and neurodegenerative disorders including neurological entities such as disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex; pallido-ponto-nigral 15 degeneration; epilepsy; seizure disorders and other diseases related to general orexin system dysfunction.

Certain orexin receptor antagonists are disclosed in PCT patent publications WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, WO 01/85693, WO 01/96302, WO 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, WO 20 2002/089800, WO 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, WO 2003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO 2003/051873, WO 2004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO 2004/041807, WO 2004/041816, WO 2004/052876, WO 2004/083218, WO 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, WO 2005/075458, WO2005/118548, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, WO 25 2007/019234, WO 2007/025069, WO 2007/061763, WO 2007/116374, WO 2007/122591, WO 2007/126934, WO 2007/126935, WO 2008/008517, WO 2008/008518, WO 2008/008551, WO 2008/020405, WO 2008/026149, WO 2008/038251.

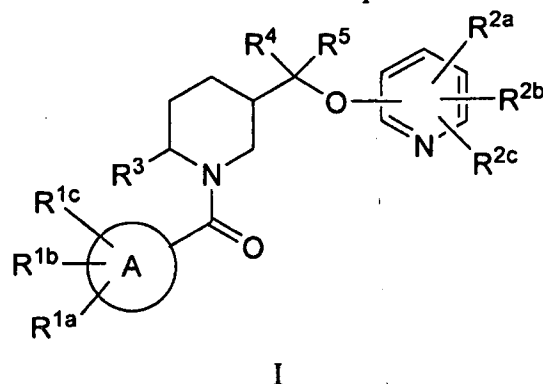
SUMMARY OF THE INVENTION

30 The present invention is directed to pyridyl piperidine compounds which are antagonists of orexin receptors, and which are useful in the treatment or prevention of neurological and psychiatric disorders and diseases in which orexin receptors are involved. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising these compounds and the use of these compounds and compositions in the prevention or treatment of such diseases in 35 which orexin receptors are involved.



DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed to compounds of the formula I:



wherein:

A is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl;

R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} may be absent if the valency of A¹ does not permit such substitution and are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}alkyl$, where m is 0 or 1, n is 0 or 1 (wherein if m is 0 or n is 0, a bond is present) and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}cycloalkyl$, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkenyl$, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkynyl$, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (8) $-(C=O)_m-O_n-phenyl$ or $-(C=O)_m-O_n-naphthyl$, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (9) $-(C=O)_m-O_n-heterocycle$, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:

b

- 5
- (a) hydrogen,
 - (b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
 - (c) C₃₋₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
 - (d) C₃₋₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
 - (e) C₃₋₆cycloalkyl which is unsubstituted or substituted with R¹³,
 - (f) phenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³, and
 - (g) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- 10
- (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 - (12) -S(O)_q-R¹², where q is 0, 1 or 2 and where R¹² is selected from the definitions of R¹⁰ and R¹¹,
 - (13) -CO₂H,
 - (14) -CN, and
 - (15) -NO₂;

15 R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- 20
- (1) hydrogen,
 - (2) halogen,
 - (3) hydroxyl,
 - (4) -(C=O)_m-O_n-C₁₋₆alkyl, where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (5) -(C=O)_m-O_n-C₃₋₆cycloalkyl, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (6) -(C=O)_m-C₂₋₄alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (7) -(C=O)_m-C₂₋₄alkynyl, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (8) -(C=O)_m-O_n-phenyl or -(C=O)_m-O_n-naphthyl, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (9) -(C=O)_m-O_n-heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
 - (10) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹,
 - (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
 - (12) -S(O)_q-R¹²,
 - (13) -CO₂H,
 - (14) -CN, and
- 30
- 35

(15) -NO₂;

R³ is hydrogen, C₁-6alkyl or C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³;

5

R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen and C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³, or R⁴ and R⁵ may be joined together to form a C₃-6cycloalkyl with the carbon atom to which they are attached, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³;

R¹³ is selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- (3) -(C=O)_m-O_n-C₁-6alkyl, where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (4) -O_n-(C₁-3)perfluoroalkyl,
- (5) -(C=O)_m-O_n-C₃-6cycloalkyl, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (6) -(C=O)_m-C₂-4alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (7) -(C=O)_m-C₂-4alkynyl, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (8) -(C=O)_m-O_n-phenyl or -(C=O)_m-O_n-naphthyl, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (9) -(C=O)_m-O_n-heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (10) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹,
- (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (12) -S(O)_q-R¹²,
- (13) -CO₂H,
- (14) -CN, and
- (15) -NO₂;

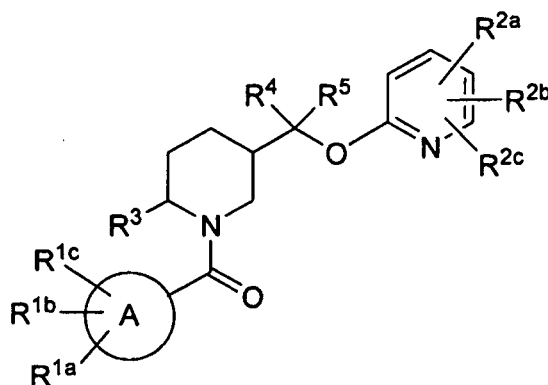
R¹⁴ is selected from the group consisting of:

9

- (1) hydroxyl,
- (2) halogen,
- (3) C₁-6alkyl,
- (4) -C₃-6cycloalkyl,
- (5) -O-C₁-6alkyl,
- (6) -O(C=O)-C₁-6alkyl,
- (7) -NH-C₁-6alkyl,
- (8) phenyl,
- (9) heterocycle,
- (10) -CO₂H, and
- (11) -CN;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

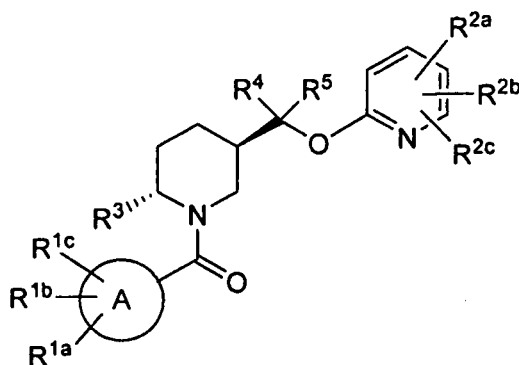
An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ia:



Ia

wherein A, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R₃, R₄ and R₅ are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ia':

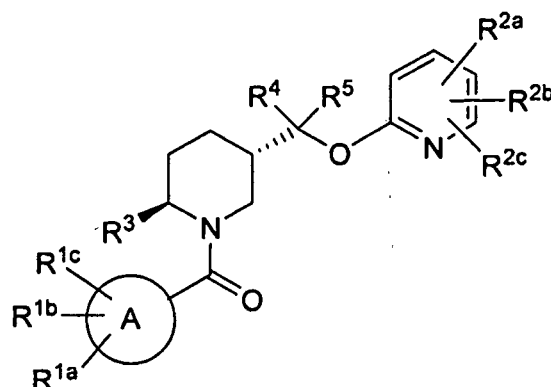


19

Ia'

wherein A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ and R⁵ are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

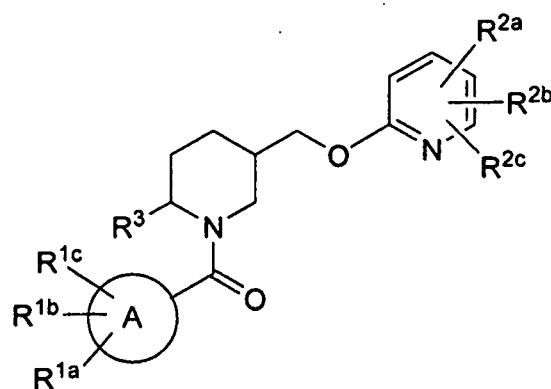
An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ia':



Ia''

wherein A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ and R⁵ are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ib:

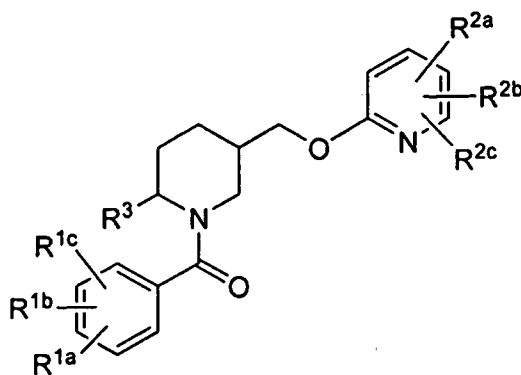


Ib

wherein A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} and R³ are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ic:

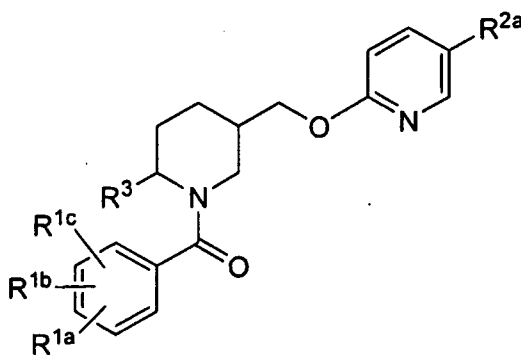
40



Ic

wherein A, R1a, R1b, R1c, R2a, R2b, R2c and R3 are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

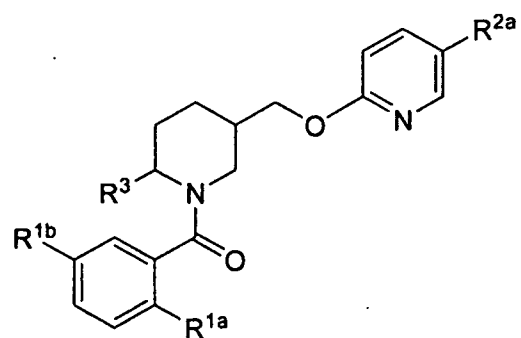
5 An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Id:



Id

wherein R1a, R1b, R1c, R2a and R3 are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

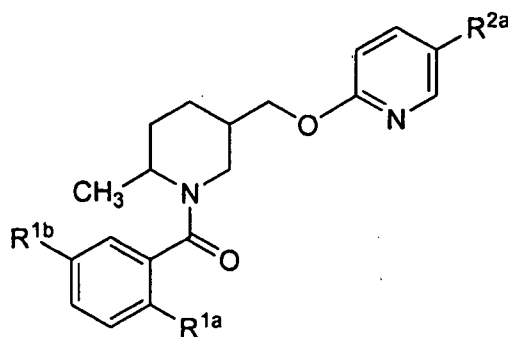
10 An embodiment of the present invention includes compounds of the formula Ie:



Ie

wherein R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} and R³ are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds of the formula If:



If

wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{2a} are defined herein; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein A¹ is phenyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein A¹ is heteroaryl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein A¹ is pyrazolyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein A¹ is thiazolyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or naphthyl,
- (5) -O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- (6) heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from triazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, indolyl, pyridyl, and pyrimidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or-NO₂,
- (7) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or-NO₂,
- (8) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or-NO₂, and
- (9) -NH-C₁-6alkyl, or -N(C₁-6alkyl)(C₁-6alkyl), which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or-NO₂.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl or naphthyl,
- (5) -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- (6) heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from triazolyl, oxazolyl and pyrimidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or C₁₋₆alkyl, and
- (7) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or C₁₋₆alkyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) C₁₋₆alkyl,
- (4) triazolyl,
- (5) oxazolyl,
- (6) pyrimidinyl, and
- (7) phenyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) chloro,
- (3) fluorine,
- (4) methyl,
- (5) triazolyl,
- (6) oxazolyl,
- (7) pyrimidinyl, and
- (8) phenyl.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,

- (2) halogen,
(3) hydroxyl,
(4) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl or naphthyl,
5 (5) -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
(6) heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from pyrrolyl, imidazolyl, indolyl, pyridyl, and pyrimidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or -NO₂,
10 (7) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or -NO₂,
(8) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or -NO₂, and
15 (9) -NH-C₁₋₆alkyl, or -N(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl), which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or -NO₂.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
(2) halogen,
20 (3) hydroxyl,
(4) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
(5) -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl, and
25 (6) -NH-C₁₋₆alkyl, or -N(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl), which is unsubstituted or substituted with halogen.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
(2) halogen,
30 (3) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen,
(4) -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, and
(5) -NH-C₁₋₆alkyl, or -N(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl), which is unsubstituted or substituted with halogen.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) chloro,
- (3) fluoro,
- (4) bromo,
- 5 (5) methoxy,
- (6) t-butoxy,
- (7) difluoromethyl, and
- (8) trifluoromethyl.

10 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) fluoro, and
- (3) trifluoromethyl.

15 An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is hydrogen, C₁₋₆alkyl or C₃₋₆cycloalkyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is other than hydrogen. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is C₁₋₆alkyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is C₃₋₆cycloalkyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is methyl or ethyl. An embodiment of the present invention includes
20 compounds wherein R³ is methyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is in the trans configuration on the piperidine ring relative to the pyridyloxymethyl substituent. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is in the cis configuration on the piperidine ring relative to the pyridyloxymethyl substituent. An
25 embodiment of the present invention includes compounds wherein R³ is in the R configuration on the piperidine ring. An embodiment of the present invention includes compounds wherein the substituent at the 6-position of the piperidine ring is in the R configuration. An embodiment of the present invention includes compounds wherein pyridyloxymethyl group is in the R configuration on the piperidine ring. An embodiment of the present invention includes compounds wherein the substituent at the 3-position of the piperidine ring is in the R
30 configuration.

An embodiment of the present invention includes compounds wherein R⁴ is hydrogen or C₁₋₆alkyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R⁴ is hydrogen or methyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R⁴ is hydrogen. An embodiment of the present invention includes compounds wherein
35 R⁵ is hydrogen or C₁₋₆alkyl. An embodiment of the present invention includes compounds

99

wherein R⁵ is hydrogen or methyl. An embodiment of the present invention includes compounds wherein R⁵ is hydrogen.

Specific embodiments of the present invention include a compound which is selected from the group consisting of the subject compounds of the Examples herein or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric centers and can thus occur as "stereoisomers" including racemates and racemic mixtures, enantiomeric mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. Additional asymmetric centers may be present depending upon the nature of the various substituents on the molecule. Each such asymmetric center will independently produce two optical isomers and it is intended that all of the possible optical isomers and diastereomers in mixtures and as pure or partially purified compounds are included within the scope of this invention. The present invention is meant to comprehend all such isomeric forms of these compounds. When bonds to the chiral carbon are depicted as straight lines in the Formulas of the invention, it is understood that both the (R) and (S) configurations of the chiral carbon, and hence both enantiomers and mixtures thereof, are embraced within the Formula. For example, Formula I shows the structure of the class of compounds without specific stereochemistry. When the compounds of the present invention contain one chiral center, the term "stereoisomer" includes both enantiomers and mixtures of enantiomers, such as the specific 50:50 mixture referred to as a racemic mixtures.

The independent syntheses of these diastereomers or their chromatographic separations may be achieved as known in the art by appropriate modification of the methodology disclosed herein. Their absolute stereochemistry may be determined by the x-ray crystallography of crystalline products or crystalline intermediates which are derivatized, if necessary, with a reagent containing an asymmetric center of known absolute configuration. If desired, racemic mixtures of the compounds may be separated so that the individual enantiomers are isolated. The separation can be carried out by methods well known in the art, such as the coupling of a racemic mixture of compounds to an enantiomerically pure compound to form a diastereomeric mixture, followed by separation of the individual diastereomers by standard methods, such as fractional crystallization or chromatography. The coupling reaction is often the formation of salts using an enantiomerically pure acid or base. The diastereomeric derivatives may then be converted to the pure enantiomers by cleavage of the added chiral residue. The racemic mixture of the compounds can also be separated directly by chromatographic methods utilizing chiral stationary phases, which methods are well known in the art. Alternatively, any enantiomer of a

76

compound may be obtained by stereoselective synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration by methods well known in the art.

As appreciated by those of skill in the art, halogen or halo as used herein are intended to include fluoro, chloro, bromo and iodo. Similarly, C₁₋₆, as in C₁₋₆alkyl is defined to

5 identify the group as having 1, 2, 3, 4, 5 or 6 carbons in a linear or branched arrangement, such that C₁₋₆alkyl specifically includes methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl, and hexyl. A group which is designated as being independently substituted with substituents may be independently substituted with multiple numbers of such substituents. The term "heterocycle" as used herein includes both unsaturated and saturated heterocyclic moieties, wherein the unsaturated heterocyclic moieties (i.e. "heteroaryl") include benzoimidazolyl, benzimidazolonyl, benzofuranyl, benzofurazanyl, benzopyrazolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, benzoxazepin, benzoxazolyl, carbazolyl, carbolinyl, cinnolinyl, furanyl, imidazolyl, indolinyl, indolyl, indolaziny, indazolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, naphthpyridinyl, oxadiazolyl, oxazolyl, oxazoline, isoxazoline, oxetanyl, 10 pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridopyridinyl, pyridazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolyl, quinazolinyl, quinolyl, quinoxaliny, tetrazolyl, tetrazolopyridyl, thiadiazolyl, thiazolyl, thienyl, triazolyl, and N-oxides thereof, and wherein the saturated heterocyclic moieties include azetidiny, 1,4-dioxanyl, hexahydroazepinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyridin-2-onyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, thiomorpholinyl, and tetrahydrothienyl, and N-oxides thereof. 15 20

The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particular embodiments include the ammonium, calcium, 25 magnesium, potassium, and sodium salts. Salts in the solid form may exist in more than one crystal structure, and may also be in the form of hydrates. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylene-diamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine, 30 and the like. 35

When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like. Particular embodiments include the citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, fumaric, and tartaric acids. It will be understood that, as used herein, references to the compounds of Formula I are meant to also include the pharmaceutically acceptable salts.

Exemplifying the invention is the use of the compounds disclosed in the Examples and herein. Specific compounds within the present invention include a compound which selected from the group consisting of the compounds disclosed in the following Examples and pharmaceutically acceptable salts thereof and individual enantiomers or diastereomers thereof.

The subject compounds are useful in a method of antagonizing orexin receptor activity in a patient such as a mammal in need of such inhibition comprising the administration of an effective amount of the compound. The present invention is directed to the use of the compounds disclosed herein as antagonists of orexin receptor activity. In addition to primates, especially humans, a variety of other mammals can be treated according to the method of the present invention. The present invention is directed to a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medicine. The present invention is further directed to a use of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the manufacture of a medicament for antagonizing orexin receptor activity or treating the disorders and diseases noted herein in humans and animals.

The subject treated in the present methods is generally a mammal, such as a human being, male or female. The term "therapeutically effective amount" means the amount of the subject compound that will elicit the biological or medical response of a tissue, system, animal or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician. It is recognized that one skilled in the art may affect the neurological and psychiatric disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically treating a patient afflicted with the disorders with an effective amount of the compound of the present invention. As used herein, the terms "treatment" and "treating" refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the neurological and psychiatric disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all disorder symptoms, as well as the prophylactic

therapy of the mentioned conditions, particularly in a patient who is predisposed to such disease or disorder. The terms "administration of" and or "administering a" compound should be understood to mean providing a compound of the invention or a prodrug of a compound of the invention to the individual in need thereof.

5 The term "composition" as used herein is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts. Such term in relation to pharmaceutical composition, is intended to encompass a product comprising the active ingredient(s), and the inert ingredient(s) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions of one or more of the ingredients. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier. By "pharmaceutically acceptable" it is meant the carrier, diluent or excipient must be compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

15 The utility of the compounds in accordance with the present invention as orexin receptor OX1R and/or OX2R antagonists may be readily determined without undue experimentation by methodology well known in the art, including the "FLIPR Ca²⁺ Flux Assay" (Okumura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 280:976-981, 2001). In a typical experiment the OX1 and OX2 receptor antagonistic activity of the compounds of the present invention was determined in accordance with the following experimental method. For intracellular calcium measurements, Chinese hamster ovary (CHO) cells expressing the rat orexin-1 receptor or the human orexin-2 receptor, are grown in Iscove's modified DMEM containing 2 mM L-glutamine, 0.5 g/ml G418, 1% hypoxanthine-thymidine supplement, 100 U/ml penicillin, 100 ug/ml streptomycin and 10 % heat-inactivated fetal calf serum (FCS). The cells are seeded at 20,000 cells / well into Becton-Dickinson black 384-well clear bottom sterile plates coated with poly-D-lysine. All reagents were from GIBCO-Invitrogen Corp. The seeded plates are incubated overnight at 37°C and 5% CO₂. Ala-6,12 human orexin-A as the agonist is prepared as a 1 mM stock solution in 1% bovine serum albumin (BSA) and diluted in assay buffer (HBSS containing 20 mM HEPES, 0.1% BSA and 2.5mM probenecid, pH7.4) for use in the assay at a final concentration of 70pM. Test compounds are prepared as 10 mM stock solution in DMSO, then diluted in 384-well plates, first in DMSO, then assay buffer. On the day of the assay, cells are washed 3 times with 100 ul assay buffer and then incubated for 60 min (37° C, 5% CO₂) in 60 ul

assay buffer containing 1 μ M Fluo-4AM ester, 0.02 % pluronic acid, and 1 % BSA. The dye loading solution is then aspirated and cells are washed 3 times with 100 μ l assay buffer. 30 μ l of that same buffer is left in each well. Within the Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices), test compounds are added to the plate in a volume of 25 μ l, incubated for 5 min and finally 25 μ l of agonist is added. Fluorescence is measured for each well at 1 second intervals for 5 minutes and the height of each fluorescence peak is compared to the height of the fluorescence peak induced by 70 pM Ala-6,12 orexin-A with buffer in place of antagonist. For each antagonist, IC₅₀ value (the concentration of compound needed to inhibit 50 % of the agonist response) is determined. Alternatively, compound potency can be assessed by a radioligand binding assay (described in Bergman et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1425 - 1430) in which the inhibition constant (K_i) is determined in membranes prepared from CHO cells expressing either the OX1 or OX2 receptor. The intrinsic orexin receptor antagonist activity of a compound which may be used in the present invention may be determined by these assays.

In particular, the compounds of the following examples had activity in antagonizing the rat orexin-1 receptor and/or the human orexin-2 receptor in the aforementioned assays, generally with an IC₅₀ of less than about 50 μ M. Many of compounds within the present invention had activity in antagonizing the rat orexin-1 receptor and/or the human orexin-2 receptor in the aforementioned assays with an IC₅₀ of less than about 100 nM. Compounds of the present invention also have activity in the radioligand binding assay, generally with a K_i < 100 nM against the orexin-1 and/or the orexin-2 receptor. Additional data is provided in Table 2. Such a result is indicative of the intrinsic activity of the compounds in use as antagonists of orexin-1 receptor and/or the orexin-2 receptor. The present invention also includes compounds within the generic scope of the invention which possess activity as agonists of the orexin-1 receptor and/or the orexin-2 receptor. With respect to other piperidine compounds, the present compounds exhibit unexpected properties, such as with respect to increased potency, oral bioavailability, metabolic stability, and/or selectivity. For example, relative to compounds which possess an unsubstituted piperidine ring, the present compounds wherein R³ is substituted such as with a C₁₋₆ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl possess unexpectedly greater potency at the orexin-1 receptor and/or the orexin-2 receptor.

The orexin receptors have been implicated in a wide range of biological functions. This has suggested a potential role for these receptors in a variety of disease processes in humans or other species. The compounds of the present invention have utility in treating, preventing, ameliorating, controlling or reducing the risk of a variety of neurological and psychiatric disorders associated with orexin receptors, including one or more of the following

conditions or diseases: sleep disorders, sleep disturbances, including enhancing sleep quality, improving sleep quality, increasing sleep efficiency, augmenting sleep maintenance; increasing the value which is calculated from the time that a subject sleeps divided by the time that a subject is attempting to sleep; improving sleep initiation; decreasing sleep latency or onset (the time it takes to fall asleep); decreasing difficulties in falling asleep; increasing sleep continuity; decreasing the number of awakenings during sleep; decreasing intermittent wakings during sleep; decreasing nocturnal arousals; decreasing the time spent awake following the initial onset of sleep; increasing the total amount of sleep; reducing the fragmentation of sleep; altering the timing, frequency or duration of REM sleep bouts; altering the timing, frequency or duration of slow wave (i.e. stages 3 or 4) sleep bouts; increasing the amount and percentage of stage 2 sleep; promoting slow wave sleep; enhancing EEG-delta activity during sleep; decreasing nocturnal arousals, especially early morning awakenings; increasing daytime alertness; reducing daytime drowsiness; treating or reducing excessive daytime sleepiness; increasing satisfaction with the intensity of sleep; increasing sleep maintenance; idiopathic insomnia; sleep problems; insomnia, hypersomnia, idiopathic hypersomnia, repeatability hypersomnia, intrinsic hypersomnia, narcolepsy, interrupted sleep, sleep apnea, wakefulness, nocturnal myoclonus, REM sleep interruptions, jet-lag, shift workers' sleep disturbances, dyssomnias, night terror, insomnias associated with depression, emotional/mood disorders, Alzheimer's disease or cognitive impairment, as well as sleep walking and enuresis, and sleep disorders which accompany aging; Alzheimer's sundowning; conditions associated with circadian rhythmicity as well as mental and physical disorders associated with travel across time zones and with rotating shift-work schedules, conditions due to drugs which cause reductions in REM sleep as a side effect; fibromyalgia; syndromes which are manifested by non-restorative sleep and muscle pain or sleep apnea which is associated with respiratory disturbances during sleep; conditions which result from a diminished quality of sleep; increasing learning; augmenting memory; increasing retention of memory; eating disorders associated with excessive food intake and complications associated therewith, compulsive eating disorders, obesity (due to any cause, whether genetic or environmental), obesity-related disorders including overeating and bulimia nervosa, hypertension, diabetes, elevated plasma insulin concentrations and insulin resistance, dyslipidemias, hyperlipidemia, endometrial, breast, prostate and colon cancer, osteoarthritis, obstructive sleep apnea, cholelithiasis, gallstones, heart disease, abnormal heart rhythms and arrhythmias, myocardial infarction, congestive heart failure, coronary heart disease, sudden death, stroke, polycystic ovary disease, craniopharyngioma, the Prader-Willi Syndrome, Frohlich's syndrome, GH-deficient subjects, normal variant short stature, Turner's syndrome, and other pathological conditions showing reduced metabolic activity or a decrease in resting energy

expenditure as a percentage of total fat-free mass, e.g, children with acute lymphoblastic leukemia, metabolic syndrome, also known as syndrome X, insulin resistance syndrome, reproductive hormone abnormalities, sexual and reproductive dysfunction, such as impaired fertility, infertility, hypogonadism in males and hirsutism in females, fetal defects associated with maternal obesity, gastrointestinal motility disorders, such as obesity-related gastro-esophageal reflux, respiratory disorders, such as obesity-hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), breathlessness, cardiovascular disorders, inflammation, such as systemic inflammation of the vasculature, arteriosclerosis, hypercholesterolemia, hyperuricaemia, lower back pain, gallbladder disease, gout, kidney cancer, increased anesthetic risk, reducing the risk of secondary outcomes of obesity, such as reducing the risk of left ventricular hypertrophy; diseases or disorders where abnormal oscillatory activity occurs in the brain, including depression, migraine, neuropathic pain, Parkinson's disease, psychosis and schizophrenia, as well as diseases or disorders where there is abnormal coupling of activity, particularly through the thalamus; enhancing cognitive function; enhancing memory; increasing memory retention; increasing immune response; increasing immune function; hot flashes; night sweats; extending life span; schizophrenia; muscle-related disorders that are controlled by the excitation/relaxation rhythms imposed by the neural system such as cardiac rhythm and other disorders of the cardiovascular system; conditions related to proliferation of cells such as vasodilation or vasoconstriction and blood pressure; cancer; cardiac arrhythmia; hypertension; congestive heart failure; conditions of the genital/urinary system; disorders of sexual function and fertility; adequacy of renal function; responsiveness to anesthetics; mood disorders, such as depression or more particularly depressive disorders, for example, single episodic or recurrent major depressive disorders and dysthymic disorders, or bipolar disorders, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder, mood disorders due to a general medical condition, and substance-induced mood disorders; anxiety disorders including acute stress disorder, agoraphobia, generalized anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, panic attack, panic disorder, post-traumatic stress disorder, separation anxiety disorder, social phobia, specific phobia, substance-induced anxiety disorder and anxiety due to a general medical condition; acute neurological and psychiatric disorders such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, ischemic stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage; Huntington's Chorea; amyotrophic lateral sclerosis; multiple sclerosis; ocular damage; retinopathy; cognitive disorders; idiopathic and drug-induced Parkinson's disease; muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions; cognitive disorders including dementia (associated with Alzheimer's disease, ischemia, trauma, vascular problems or stroke, HIV

32

disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jacob disease, perinatal hypoxia, other general medical conditions or substance abuse); delirium, amnesic disorders or age related cognitive decline; schizophrenia or psychosis including schizophrenia (paranoid, disorganized, catatonic or undifferentiated), schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, brief psychotic disorder, shared psychotic disorder, psychotic disorder due to a general medical condition and substance-induced psychotic disorder; substance-related disorders and addictive behaviors (including substance-induced delirium, persisting dementia, persisting amnesic disorder, psychotic disorder or anxiety disorder; tolerance, addictive feeding, dependence or withdrawal from substances including alcohol, amphetamines, cannabis, cocaine, hallucinogens, inhalants, nicotine, opioids, phencyclidine, sedatives, hypnotics or anxiolytics); movement disorders, including akinesias and akinetic-rigid syndromes (including Parkinson's disease, drug-induced parkinsonism, postencephalitic parkinsonism, progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, corticobasal degeneration, parkinsonism-ALS dementia complex and basal ganglia calcification), chronic fatigue syndrome, fatigue, including Parkinson's fatigue, multiple sclerosis fatigue, fatigue caused by a sleep disorder or a circadian rhythm disorder, medication-induced parkinsonism (such as neuroleptic-induced parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremor), Gilles de la Tourette's syndrome, epilepsy, and dyskinesias [including tremor (such as rest tremor, essential tremor, postural tremor and intention tremor), chorea (such as Sydenham's chorea, Huntington's disease, benign hereditary chorea, neuroacanthocytosis, symptomatic chorea, drug-induced chorea and hemiballism), myoclonus (including generalised myoclonus and focal myoclonus), tics (including simple tics, complex tics and symptomatic tics), restless leg syndrome and dystonia (including generalised dystonia such as idiopathic dystonia, drug-induced dystonia, symptomatic dystonia and paroxymal dystonia, and focal dystonia such as blepharospasm, oromandibular dystonia, spasmodic dysphonia, spasmodic torticollis, axial dystonia, dystonic writer's cramp and hemiplegic dystonia); attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD); conduct disorder; migraine (including migraine headache); urinary incontinence; substance tolerance, substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.); psychosis; schizophrenia; anxiety (including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder); mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders); trigeminal neuralgia; hearing loss; tinnitus; neuronal damage including ocular damage; retinopathy; macular degeneration of the eye; emesis; brain edema; pain, including acute and chronic pain states, severe pain,

33

intractable pain, inflammatory pain, neuropathic pain, post-traumatic pain, bone and joint pain (osteoarthritis), repetitive motion pain, dental pain, cancer pain, myofascial pain (muscular injury, fibromyalgia), perioperative pain (general surgery, gynecological), chronic pain, neuropathic pain, post-traumatic pain, trigeminal neuralgia, migraine and migraine headache.

5 Thus, in specific embodiments the present invention provides methods for:
enhancing the quality of sleep; augmenting sleep maintenance; increasing REM sleep; increasing stage 2 sleep; decreasing fragmentation of sleep patterns; treating insomnia; enhancing cognition; increasing memory retention; treating or controlling obesity; treating or controlling depression; treating, controlling, ameliorating or reducing the risk of epilepsy, including absence epilepsy;
10 treating or controlling pain, including neuropathic pain; treating or controlling Parkinson's disease; treating or controlling psychosis; or treating, controlling, ameliorating or reducing the risk of schizophrenia, in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of the present invention.

15 The subject compounds are further useful in a method for the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases, disorders and conditions noted herein. The dosage of active ingredient in the compositions of this invention may be varied, however, it is necessary that the amount of the active ingredient be such that a suitable dosage form is obtained. The active ingredient may be administered to patients (animals and human) in need of such treatment in dosages that will provide optimal pharmaceutical efficacy.

20 The selected dosage depends upon the desired therapeutic effect, on the route of administration, and on the duration of the treatment. The dose will vary from patient to patient depending upon the nature and severity of disease, the patient's weight, special diets then being followed by a patient, concurrent medication, and other factors which those skilled in the art will recognize. Generally, dosage levels of between 0.0001 to 10 mg/kg. of body weight daily are administered
25 to the patient, e.g., humans and elderly humans, to obtain effective antagonism of orexin receptors. The dosage range will generally be about 0.5 mg to 1.0 g. per patient per day which may be administered in single or multiple doses. In one embodiment, the dosage range will be about 0.5 mg to 500 mg per patient per day; in another embodiment about 0.5 mg to 200 mg per patient per day; and in yet another embodiment about 5 mg to 50 mg per patient per day.

30 Pharmaceutical compositions of the present invention may be provided in a solid dosage formulation such as comprising about 0.5 mg to 500 mg active ingredient, or comprising about 1 mg to 250 mg active ingredient. The pharmaceutical composition may be provided in a solid dosage formulation comprising about 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg or 250 mg active ingredient. For oral administration, the compositions may be provided in the form of
35 tablets containing 1.0 to 1000 milligrams of the active ingredient, such as 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50,

75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, and 1000 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient to be treated. The compounds may be administered on a regimen of 1 to 4 times per day, such as once or twice per day.

5 The compounds of the present invention may be used in combination with one or more other drugs in the treatment, prevention, control, amelioration, or reduction of risk of diseases or conditions for which compounds of the present invention or the other drugs may have utility, where the combination of the drugs together are safer or more effective than either drug alone. Such other drug(s) may be administered, by a route and in an amount commonly used
10 therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition in unit dosage form containing such other drugs and the compound of the present invention is contemplated. However, the combination therapy may also includes
15 therapies in which the compound of the present invention and one or more other drugs are administered on different overlapping schedules. It is also contemplated that when used in combination with one or more other active ingredients, the compounds of the present invention and the other active ingredients may be used in lower doses than when each is used singly. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention. The
20 above combinations include combinations of a compound of the present invention not only with one other active compound, but also with two or more other active compounds.

Likewise, compounds of the present invention may be used in combination with
25 other drugs that are used in the prevention, treatment, control, amelioration, or reduction of risk of the diseases or conditions for which compounds of the present invention are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefor, contemporaneously or sequentially with a compound of the present invention. When a
30 compound of the present invention is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of the present invention is contemplated. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of the present invention.

The weight ratio of the compound of the compound of the present invention to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a
35 compound of the present invention is combined with another agent, the weight ratio of the

30

compound of the present invention to the other agent will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, such as about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the present invention and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used. In such combinations the compound of the present invention and other active agents may be administered separately or in conjunction. In addition, the administration of one element may be prior to, concurrent to, or subsequent to the administration of other agent(s).

The compounds of the present invention may be administered in combination with other compounds which are known in the art to be useful for enhancing sleep quality and preventing and treating sleep disorders and sleep disturbances, including e.g., sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, antihistamines, benzodiazepines, barbiturates, cyclopyrrolones, GABA agonists, 5HT-2 antagonists including 5HT-2A antagonists and 5HT-2A/2C antagonists, histamine antagonists including histamine H3 antagonists, histamine H3 inverse agonists, imidazopyridines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, other orexin antagonists, orexin agonists, prokineticin agonists and antagonists, pyrazolopyrimidines, T-type calcium channel antagonists, triazolopyridines, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, armodafinil, APD-125, bentazepam, benzocetamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capromorelin, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, chlordiazepoxide, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, clorethate, clozapine, conazepam, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, EMD-281014, eplivanserine, estazolam, eszopiclone, ethchlorvaleryl, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, gaboxadol, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, ibutamoren, imipramine, indiplon, lithium, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotiline, MDL-100907, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, methypyrrolone, midazolam, modafinil, nefazodone, NGD-2-73, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclone, TAK-375, temazepam, thioridazine, tiagabine, tracazolate, tranlycypromaine, trazodone, triazolam, trepipedam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, zolazepam, zopiclone, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the compound of the present invention may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

26

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with other compounds which are known in the art, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include, but are not limited to: insulin sensitizers including (i) PPAR γ antagonists such as glitazones (e.g. ciglitazone; darglitazone; englitazone; isaglitazone (MCC-555); pioglitazone; rosiglitazone; troglitazone; tularik; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD), GW-0207, LG-100641, and LY-300512, and the like); (iii) biguanides such as metformin and phenformin; (b) insulin or insulin mimetics, such as biota, LP-100, novarapid, insulin detemir, insulin lispro, insulin glargine, insulin zinc suspension (lente and ultralente); Lys-Pro insulin, GLP-1 (73-7) (insulintropin); and GLP-1 (7-36)-NH₂); (c) sulfonylureas, such as acetohexamide; chlorpropamide; diabinese; glibenclamide; glipizide; glyburide; glimepiride; gliclazide; glipentide; gliquidone; glisolamide; tolazamide; and tolbutamide; (d) α -glucosidase inhibitors, such as acarbose, adiposine; camiglibose; emiglitate; miglitol; voglibose; pradimicin-Q; salbostatin; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; and MOR 14, and the like; (e) cholesterol lowering agents such as (i) HMG-CoA reductase inhibitors (atorvastatin, itavastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rivastatin, rosuvastatin, simvastatin, and other statins), (ii) bile acid absorbers/sequestrants, such as cholestyramine, colestipol, dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran; Colestid®, LoCholest®, and the like, (ii) nicotiny alcohol, nicotinic acid or a salt thereof, (iii) proliferator-activator receptor α agonists such as fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrate, fenofibrate and benzaifibrate), (iv) inhibitors of cholesterol absorption such as stanol esters, beta-sitosterol, sterol glycosides such as tiqueside; and azetidinones such as ezetimibe, and the like, and (acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)) inhibitors such as avasimibe, and melinamide, (v) anti-oxidants, such as probucol, (vi) vitamin E, and (vii) thyromimetics; (f) PPAR α agonists such as beclofibrate, benzaifibrate, ciprofibrate, clofibrate, etofibrate, fenofibrate, and gemfibrozil; and other fibric acid derivatives, such as Atromid®, Lopid® and Tricor®, and the like, and PPAR α agonists as described in WO 97/36579 by Glaxo; (g) PPAR δ agonists; (h) PPAR α/δ agonists, such as muraglitazar, and the compounds disclosed in US 6,414,002; and (i) anti-obesity agents, such as (1) growth hormone secretagogues, growth hormone secretagogue receptor agonists/antagonists, such as NN703, hexarelin, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429, and L-163,255; (2) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors; (3) cannabinoid receptor ligands, such as cannabinoid CB₁ receptor antagonists or inverse agonists, such as rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, and SR-14778 and SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) anti-obesity serotonergic agents, such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, and sibutramine; (5) β 3-adrenoreceptor agonists, such as AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243,

Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A; (6) pancreatic lipase inhibitors, such as orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, tetrahydrolipstatin, teasaponin, diethylumbelliferyl phosphate; (7) neuropeptide Y1 antagonists, such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) neuropeptide Y5 antagonists, such as

5 GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A and JCF-104; (9) melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists; (10) melanin-concentrating hormone 1 receptor (MCH1R) antagonists, such as T-226296 (Takeda); (11) melanin-concentrating hormone 2 receptor (MCH2R) agonist/antagonists; (12) orexin

10 receptor antagonists, such as SB-334867-A, and those disclosed in patent publications herein; (13) serotonin reuptake inhibitors such as fluoxetine, paroxetine, and sertraline; (14) melanocortin agonists, such as Melanotan II; (15) other Mc4r (melanocortin 4 receptor) agonists, such as CHIR86036 (Chiron), ME-10142, and ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141, and PT-14 (Palatin); (16) 5HT-2 agonists; (17) 5HT2C (serotonin receptor 2C) agonists,

15 such as BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) galanin antagonists; (19) CCK agonists; (20) CCK-A (cholecystokinin-A) agonists, such as AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 and SR14613; (22) corticotropin-releasing hormone agonists; (23) histamine receptor-3 (H3) modulators; (24) histamine receptor-3 (H3) antagonists/inverse agonists, such as hioperamide, 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl N-(4-pentenyl)carbamate, clobenpropit,

20 iodophenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), and O-[3-(1H-imidazol-4-yl)propanol]-carbamates; (25) β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 inhibitors (β -HSD-1); (26) PDE (phosphodiesterase) inhibitors, such as theophylline, pentoxifylline, zaprinast, sildenafil, amrinone, milrinone, cilostamide, rolipram, and cilomilast; (27) phosphodiesterase-3B (PDE3B) inhibitors; (28) NE (norepinephrine) transport inhibitors, such as GW 320659, despiramine,

25 talsupram, and nomifensine; (29) ghrelin receptor antagonists; (30) leptin, including recombinant human leptin (PEG-OB, Hoffman La Roche) and recombinant methionyl human leptin (Amgen); (31) leptin derivatives; (32) BRS3 (bombesin receptor subtype 3) agonists such as [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) and [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propylamide, and those compounds disclosed in Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75); (33) CNTF (Ciliary neurotrophic factors), such

30 as GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindide, PD170,292, and PD 149164 (Pfizer); (34) CNTF derivatives, such as axokine (Regeneron); (35) monoamine reuptake inhibitors, such as sibutramine; (36) UCP-1 (uncoupling protein-1), 2, or 3 activators, such as phytanic acid, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid (TTNPB), retinoic acid; (37) thyroid hormone β agonists, such as KB-2611 (KaroBioBMS); (38) FAS (fatty acid synthase) inhibitors, such as Cerulenin and C75; (39)

35

DGAT1 (diacylglycerol acyltransferase 1) inhibitors; (40) DGAT2 (diacylglycerol acyltransferase 2) inhibitors; (41) ACC2 (acetyl-CoA carboxylase-2) inhibitors; (42) glucocorticoid antagonists; (43) acyl-estrogens, such as oleoyl-estrone, disclosed in del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors, such as isoleucine thiazolidide, valine pyrrolidide, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) dicarboxylate transporter inhibitors; (47) glucose transporter inhibitors; (48) phosphate transporter inhibitors; (49) Metformin (Glucophage®); and (50) Topiramate (Topimax®); and (50) peptide YY, PYY 3-36, peptide YY analogs, derivatives, and fragments such as BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)); (51) Neuropeptide Y2 (NPY2) receptor agonists such as NPY3-36, N acetyl [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, and cyclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) Neuropeptide Y4 (NPY4) agonists such as pancreatic peptide (PP), and other Y4 agonists such as 1229U91; (54) cyclooxygenase-2 inhibitors such as etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib or JTE522, ABT963, CS502 and GW406381, and pharmaceutically acceptable salts thereof; (55) Neuropeptide Y1 (NPY1) antagonists such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) Opioid antagonists such as nalmefene (Revex ®), 3-methoxynaltrexone, naloxone, naltrexone; (57) 11 β HSD-1 (11-beta hydroxy steroid dehydrogenase type 1) inhibitor such as BVT 3498, BVT 2733; (58) aminorex; (59) amfechlorel; (60) amphetamine; (61) benzphetamine; (62) chlorphentermine; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermine; (67) cyclexedrine; (68) dextroamphetamine; (69) diphemethoxidine, (70) N-ethylamphetamine; (71) fenbutrazate; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurylmethylamphetamine; (77) levamfetamine; (78) levophacetoperane; (79) mefenorex; (80) metamfepramone; (81) methamphetamine; (82) norpseudoephedrine; (83) pentorex; (84) phendimetrazine; (85) phenmetrazine; (86) picilorex; (87) phytopharm 57; and (88) zonisamide.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an anti-depressant or anti-anxiety agent, including norepinephrine reuptake inhibitors (including tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α -adrenoreceptor antagonists, neurokinin-1 receptor antagonists, atypical anti-depressants, benzodiazepines, 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HT_{1A} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Specific agents include: amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine; amoxapine,

34

desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline; fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline; isocarboxazid, phenelzine, tranylcypromine and selegiline; moclobemide; venlafaxine; aprepitant; bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine; alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam and prazepam; buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with anti-Alzheimer's agents; beta-secretase inhibitors; gamma-secretase inhibitors; growth hormone secretagogues; recombinant growth hormone; HMG-CoA reductase inhibitors; NSAID's including ibuprofen; vitamin E; anti-amyloid antibodies; CB-1 receptor antagonists or CB-1 receptor inverse agonists; antibiotics such as doxycycline and rifampin; N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists, such as memantine; cholinesterase inhibitors such as galantamine, rivastigmine, donepezil, and tacrine; growth hormone secretagogues such as ibutamoren, ibutamoren mesylate, and capromorelin; histamine H₃ antagonists; AMPA agonists; PDE IV inhibitors; GABA_A inverse agonists; or neuronal nicotinic agonists.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with sedatives, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics, antianxiety agents, cyclopyrrolones, imidazopyridines, pyrazolopyrimidines, minor tranquilizers, melatonin agonists and antagonists, melatonergic agents, benzodiazepines, barbiturates, 5HT-2 antagonists, and the like, such as: adinazolam, allobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptyline, amobarbital, amoxapine, bentazepam, benzoctamine, brotizolam, bupropion, busprione, butabarbital, butalbital, capuride, carbocloral, chloral betaine, chloral hydrate, chlordiazepoxide, clomipramine, clonazepam, cloperidone, clorazepate, clorethate, clozapine, cyprazepam, desipramine, dexclamol, diazepam, dichloralphenazone, divalproex, diphenhydramine, doxepin, estazolam, ethchlorvynol, etomidate, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamine, fluoxetine, fosazepam, glutethimide, halazepam, hydroxyzine, imipramine, lithium, lorazepam, lormetazepam, maprotiline, mecloqualone, melatonin, mephobarbital, meprobamate, methaqualone, midaflur, midazolam, nefazodone, nisobamate, nitrazepam, nortriptyline, oxazepam, paraldehyde, paroxetine, pentobarbital, perlapine, perphenazine, phenelzine, phenobarbital, prazepam, promethazine, propofol, protriptyline, quazepam, reclazepam, roletamide, secobarbital, sertraline, suproclone, temazepam, thioridazine, tracazolate, tranylcypromaine, trazodone, triazolam, trepipam, tricetamide, triclofos, trifluoperazine, trimetozine, trimipramine, uldazepam, venlafaxine, zaleplon, zolazepam, zolpidem, and salts thereof, and combinations thereof, and the like, or the subject compound may be administered in conjunction with the use of physical methods such as with light therapy or electrical stimulation.

MD

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with levodopa (with or without a selective extracerebral decarboxylase inhibitor such as carbidopa or benserazide), anticholinergics such as biperiden (optionally as its hydrochloride or lactate salt) and trihexyphenidyl (benzhexol) hydrochloride, COMT inhibitors such as entacapone, MOA-B inhibitors, antioxidants, A2a adenosine receptor antagonists, cholinergic agonists, NMDA receptor antagonists, serotonin receptor antagonists and dopamine receptor agonists such as alentemol, bromocriptine, fenoldopam, lisuride, naxagolide, pergolide and pramipexole. It will be appreciated that the dopamine agonist may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, alentemol hydrobromide, bromocriptine mesylate, fenoldopam mesylate, naxagolide hydrochloride and pergolide mesylate. Lisuride and pramipexol are commonly used in a non-salt form.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with acetophenazine, alentemol, benzhexol, bromocriptine, biperiden, chlorpromazine, chlorprothixene, clozapine, diazepam, fenoldopam, fluphenazine, haloperidol, levodopa, levodopa with benserazide, levodopa with carbidopa, lisuride, loxapine, mesoridazine, molindolone, naxagolide, olanzapine, pergolide, perphenazine, pimozide, pramipexole, risperidone, sulpiride, tetrabenazine, trihexyphenidyl, thioridazine, thiothixene or trifluoperazine.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with a compound from the phenothiazine, thioxanthene, heterocyclic dibenzazepine, butyrophenone, diphenylbutylpiperidine and indolone classes of neuroleptic agent. Suitable examples of phenothiazines include chlorpromazine, mesoridazine, thioridazine, acetophenazine, fluphenazine, perphenazine and trifluoperazine. Suitable examples of thioxanthenes include chlorprothixene and thiothixene. An example of a dibenzazepine is clozapine. An example of a butyrophenone is haloperidol. An example of a diphenylbutylpiperidine is pimozide. An example of an indolone is molindolone. Other neuroleptic agents include loxapine, sulpiride and risperidone. It will be appreciated that the neuroleptic agents when used in combination with the subject compound may be in the form of a pharmaceutically acceptable salt, for example, chlorpromazine hydrochloride, mesoridazine besylate, thioridazine hydrochloride, acetophenazine maleate, fluphenazine hydrochloride, flurphenazine enathate, fluphenazine decanoate, trifluoperazine hydrochloride, thiothixene hydrochloride, haloperidol decanoate, loxapine succinate and molindone hydrochloride. Perphenazine, chlorprothixene, clozapine, haloperidol, pimozide and risperidone are commonly used in a non-salt form.

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an anorectic agent such as aminorex, ampechloral, amphetamine, benzphetamine, chlorphentermine, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermine, cyclexedrine,

yl

dexfenfluramine, dextroamphetamine, diethylpropion, diphenmethoxidine, N-ethylamphetamine, fenbutrazate, fenfluramine, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurylmethylamphetamine, levamfetamine, levophacetoperane, mazindol, mefenorex, metamfepramone, methamphetamine, norpseudoephedrine, pentorex, phendimetrazine, phenmetrazine, phentermine, phenylpropanolamine, picilorex and sibutramine; selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI); halogenated amphetamine derivatives, including chlorphentermine, cloforex, clortermine, dexfenfluramine, fenfluramine, picilorex and sibutramine; and pharmaceutically acceptable salts thereof

In another embodiment, the subject compound may be employed in combination with an opiate agonist, a lipoxygenase inhibitor, such as an inhibitor of 5-lipoxygenase, a cyclooxygenase inhibitor, such as a cyclooxygenase-2 inhibitor, an interleukin inhibitor, such as an interleukin-1 inhibitor, an NMDA antagonist, an inhibitor of nitric oxide or an inhibitor of the synthesis of nitric oxide, a non-steroidal antiinflammatory agent, or a cytokine-suppressing antiinflammatory agent, for example with a compound such as acetaminophen, aspirin, codiene, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketorolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a steroidal analgesic, sufentanyl, sunlindac, tenidap, and the like. Similarly, the subject compound may be administered with a pain reliever; a potentiator such as caffeine, an H₂-antagonist, simethicone, aluminum or magnesium hydroxide; a decongestant such as phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudoephedrine, oxymetazoline, ephinephrine, naphazoline, xylometazoline, propylhexedrine, or levo-desoxy-ephedrine; an antiitussive such as codeine, hydrocodone, caramiphen, carbapentane, or dextramethorphan; a diuretic; and a sedating or non-sedating antihistamine.

The compounds of the present invention may be administered by oral, parenteral (e.g., intramuscular, intraperitoneal, intravenous, ICV, intracisternal injection or infusion, subcutaneous injection, or implant), by inhalation spray, nasal, vaginal, rectal, sublingual, or topical routes of administration and may be formulated, alone or together, in suitable dosage unit formulations containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles appropriate for each route of administration. In addition to the treatment of warm-blooded animals such as mice, rats, horses, cattle, sheep, dogs, cats, monkeys, etc., the compounds of the invention are effective for use in humans.

The pharmaceutical compositions for the administration of the compounds of this invention may conveniently be presented in dosage unit form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients.

In general, the pharmaceutical compositions are prepared by uniformly and intimately bringing

the active ingredient into association with a liquid carrier or a finely divided solid carrier or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. In the pharmaceutical composition the active object compound is included in an amount sufficient to produce the desired effect upon the process or condition of diseases. As used herein, the term "composition" is intended to encompass a product comprising the specified ingredients in the specified amounts, as well as any product which results, directly or indirectly, from combination of the specified ingredients in the specified amounts.

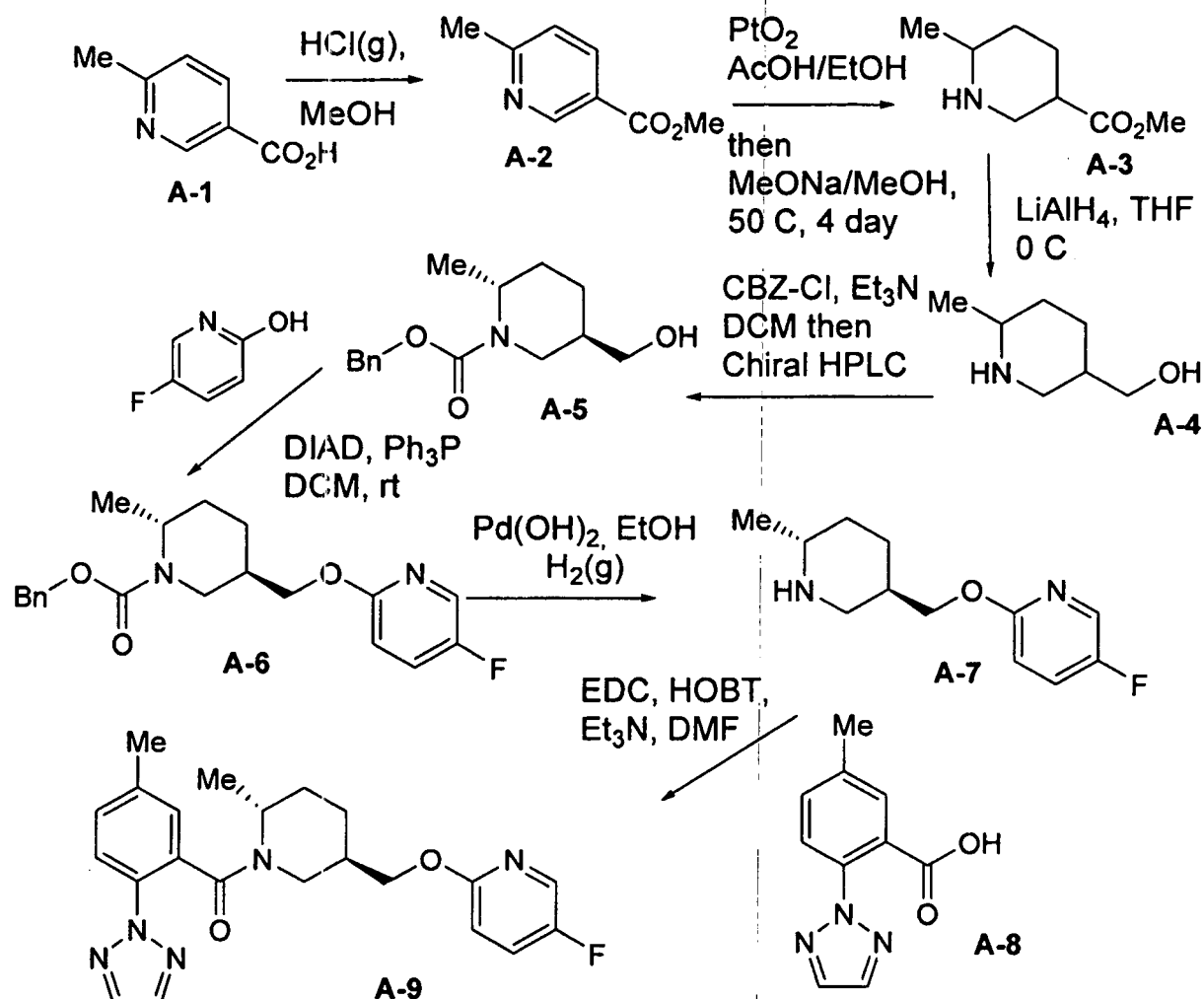
Pharmaceutical compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents selected from the group consisting of sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and preserving agents in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. Tablets contain the active ingredient in admixture with non-toxic pharmaceutically acceptable excipients which are suitable for the manufacture of tablets. These excipients may be for example, inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or sodium phosphate; granulating and disintegrating agents, for example, corn starch, or alginic acid; binding agents, for example starch, gelatin or acacia, and lubricating agents, for example magnesium stearate, stearic acid or talc. The tablets may be uncoated or they may be coated by known techniques to delay disintegration and absorption in the gastrointestinal tract and thereby provide a sustained action over a longer period. Compositions for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin, or olive oil. Aqueous suspensions contain the active materials in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredient in a suitable oil. Oil-in-water emulsions may also be employed. Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more preservatives. Pharmaceutical compositions of the present compounds may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleagenous suspension. The compounds of the present invention may also be administered in the form of suppositories for rectal administration. For topical use, creams, ointments, jellies, solutions or suspensions, etc., containing the compounds of the present invention may be employed. The compounds of the present invention may also be formulated for administered by inhalation. The compounds of the present invention may also be administered by a transdermal patch by methods known in the art.

43

Several methods for preparing the compounds of this invention are illustrated in the following Schemes and Examples. Starting materials are made according to procedures known in the art or as illustrated herein. The following abbreviations are used herein: Me: methyl; Et: ethyl; t-Bu: *tert*-butyl; Ar: aryl; Ph: phenyl; Bn: benzyl; Ac: acetyl; THF: tetrahydrofuran; DEAD: diethylazodicarboxylate; DIPEA: N,N-diisopropylethylamine; DMSO: dimethylsulfoxide; EDC: N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide; HOBt: hydroxybenzotriazole hydrate; Boc: *tert*-butoxy carbonyl; Et₃N: triethylamine; DCM: dichloromethane; DCE: dichloroethane; BSA: bovine serum albumin; TFA: trifluoroacetic acid; DMF: N,N-dimethylformamide; MTBE: methyl *tert*-butyl ether; SOCl₂: thionyl chloride; CDI: carbonyl diimidazole; rt: room temperature; HPLC: high performance liquid chromatography; T3P: 1-propylphosphonic anhydride. The compounds of the present invention can be prepared in a variety of fashions.

In some cases the final product may be further modified, for example, by manipulation of substituents. These manipulations may include, but are not limited to, reduction, oxidation, alkylation, acylation, and hydrolysis reactions which are commonly known to those skilled in the art. In some cases the order of carrying out the foregoing reaction schemes and examples may be varied to facilitate the reaction or to avoid unwanted reaction products. The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. These examples are illustrative only and should not be construed as limiting the invention in any way.

EXAMPLE A



6-Methylnicotinic acid methyl ester (A-2)

A solution of 6-methylnicotinic acid (20 g, 146 mmol) in MeOH (300 ml) was treated with HCl gas until the solvent was saturated. The reaction was capped and stirred for 1.5 h at RT. The mixture was treated again with HCl gas until the solvent was saturated and was capped and stirred overnight at 22°C . The solution was concentrated to yield **A-2**.
Data for **A-2**: LRMS m/z ($\text{M}+\text{H}$): 152.75.

6-Methyl-3-piperidinecarboxylic acid methyl ester (A-3)

A solution of the **A-2** (23 g, 152 mmol) in EtOH (200 ml) was treated with 5 mol% platinum oxide (1.728 g, 7.61 mmol) and acetic acid (8.71 ml, 152 mmol). The Parr bottle was evacuated and backfilled with H_2 (g) three times and stirred under a H_2 (g) atmosphere (45 psi, recharged 4 times) at 22°C for 3h. The mixture was filtered through Celite and the filter cake

y3

was washed with MeOH. The filtrate was concentrated to yield product with a ~3.5:1 cis:trans diastereomer ratio. This material was diluted with 300 mL MeOH, treated with sodium methoxide (32.9 g, 183 mmol), heated to 50 °C, and stirred at this temp for 4 days. The mixture was cooled to 22 °C, neutralized to pH 7 with conc. HCl, filtered through celite and the filtrate was concentrated. The residue was suspended in MeOH and filtered again. The resulting filtrate was concentrated to yield A-3 (~3:1 trans:cis). Data for A-3: LRMS m/z (M+H): 158.9.

6-Methyl-3-piperidinemethanol (A-4)

A suspension of the amine hydrochloride, ~3:1 trans:cis (500 mg, 2.58 mmol) in THF (15 ml) was treated slowly with lithium aluminum hydride (3.37 ml, 7.75 mmol) at 22 °C. The solution was warmed to 0 °C and stirred for 20 min, then treated dropwise with 0.294 mL of water, 0.294 ml of 15% NaOH, and 0.882 mL of water successively. Sodium sulfate was added to the mixture. After stirring 20 min at 22 °C, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated to yield A-4 as a colorless oil. Data for A-4: LRMS m/z (M+H): 130.2.

Benzyl (2R,5R)-5-(hydroxymethyl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (A-5)

A solution of the amine A-4 (350 mg, 2.71 mmol) in DCM (15 ml) was treated with TEA (0.755 ml, 5.42 mmol) and CBZ-Cl (0.387 ml, 2.71 mmol). The mixture was stirred at 22 °C and concentrated. The residue was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude material was purified by gradient elution on silica gel (0 to 70% EtOAc in Hex) to yield 377 mg of racemic material (~3:1 trans:cis). The trans material was separated away from the cis diastereomers and into its enantiomers on a 5 cm OD chiral column by isocratic elution (93:7 Hexane:EtOH; 75 mL/min; 1 inj) with detection at 215 nm to yield 120 mg of A-5, peak 1 (colorless oil, 100% ee) and 114 mg of peak 2. (colorless oil, contaminated with 30% cis, 90% ee). Data for A-5: LRMS m/z (M+H): 264. Similarly, the cis diastereomer can be separated into its enantiomers and utilized in the following procedures to prepare (R,S) and (S,R) compounds.

Benzyl (2R,5R)-5-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidine-1-carboxylate (A-6)

A solution of the first-eluting isomer A-5 (120 mg, 0.456 mmol), 5-fluoro-2-hydroxypyridine (56.7 mg, 0.501 mmol), and resin bound-triphenylphosphine (0.254 ml, 0.547 mmol) in DCM (3 ml) was treated with diisopropylazodicarboxylate (0.106 ml, 0.547 mmol). The mixture was stirred overnight, filtered and the filtrate concentrated. The crude material was purified by gradient elution on reverse phase (5 to 95% MeCN in water (0.1% TFA)) to give

Vb

pure fractions which were concentrated, diluted with EtOAc and washed with sat. aq. NaHCO₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield A-6 as a colorless film. Data for A-6: LRMS *m/z* (M+H): 264.

5 5-Fluoro-2-([(3*R*,6*R*)-6-methylpiperidin-3-yl]methoxy)pyridine (A-7)

A solution of the carbamate A-6 (107 mg, 0.299 mmol) in EtOH (5 ml) was treated with 10 mol% palladium hydroxide on carbon (20.96 mg, 0.030 mmol). The flask was evacuated and backfilled with H₂ (g) three times and stirred under a H₂ (g) atmosphere (1 atm) at 22 °C for 40m. The mixture was filtered through a syringe filter. The filtrate was concentrated to yield A-7 as a colorless film. Data for A-7: LRMS *m/z* (M+H): 225.

10 2-(2*H*-1,2,3-Triazol-2-yl)-5-methylbenzoic acid (A-8)

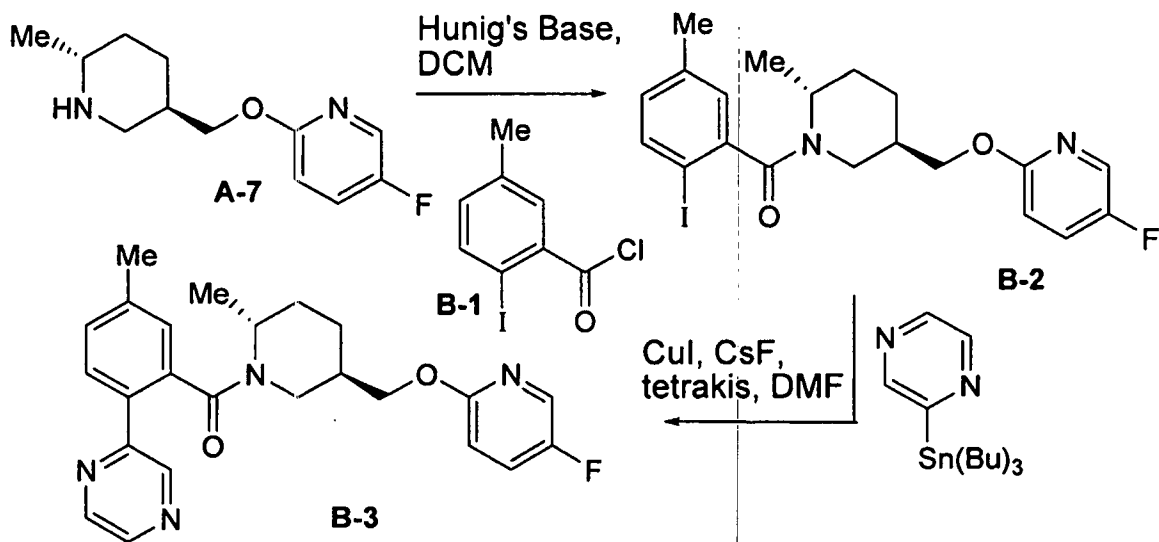
A solution of 2-iodo-5-methylbenzoic acid (4.0 g, 15.3 mmol) in DMF (10 mL) was treated with 1,2,3-triazole (2.1 g, 30.5 mmol), Cs₂CO₃ (9.95 g, 30.5 mmol), CuI (0.145 g, 0.76 mmol) and trans-*N,N'*-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (0.43 g, 3.05 mmol). The mixture was heated at 120 °C for 10 min in a microwave reactor. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water, and washed with EtOAc. The aqueous phase was acidified with 1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by gradient elution on SiO₂ (0 to 10% MeOH in CH₂Cl₂ with 0.1% AcOH) to give the faster eluting 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)-5-methylbenzoic acid A-8, followed by the undesired regioisomer isomer, 1-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)-5-methylbenzoic acid. Data for A-8: ¹HNMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.98 (br s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.72-7.45 (m, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm.

20 5-Fluoro-2-([(3*R*,6*R*)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl]methoxy)pyridine (A-9)

A solution of A-7 (67 mg, 0.299 mmol) in DMF (1 ml) was treated with acid A-8 (60.7 mg, 0.299 mmol), EDC (68.7 mg, 0.358 mmol), HOBT (54.9 mg, 0.358 mmol), and triethylamine (0.167 ml, 1.195 mmol). After stirring at 22 °C overnight, the mixture was diluted with EtOAc and washed with water three times. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude material was purified by gradient elution on silica gel (0 to

75% EtOAc in Hex) to yield impure material. This material was purified by gradient elution on reverse phase (5 to 95% MeCN in water (0.1% TFA) to give pure fractions which were concentrated, diluted with EtOAc and washed with sat. aq. NaHCO₃. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to yield A-9 as a white solid. Data for A-9: HRMS *m/z* (M+H): 410.1993, found. 410.1987, required.

EXAMPLE B



5-Fluoro-2-(((3R,6R)-1-(2-(4-fluorophenylmethoxy)methyl)-6-methylpiperidin-3-yl)carbonyl)-4-methylphenyl}pyrazine (B-3)

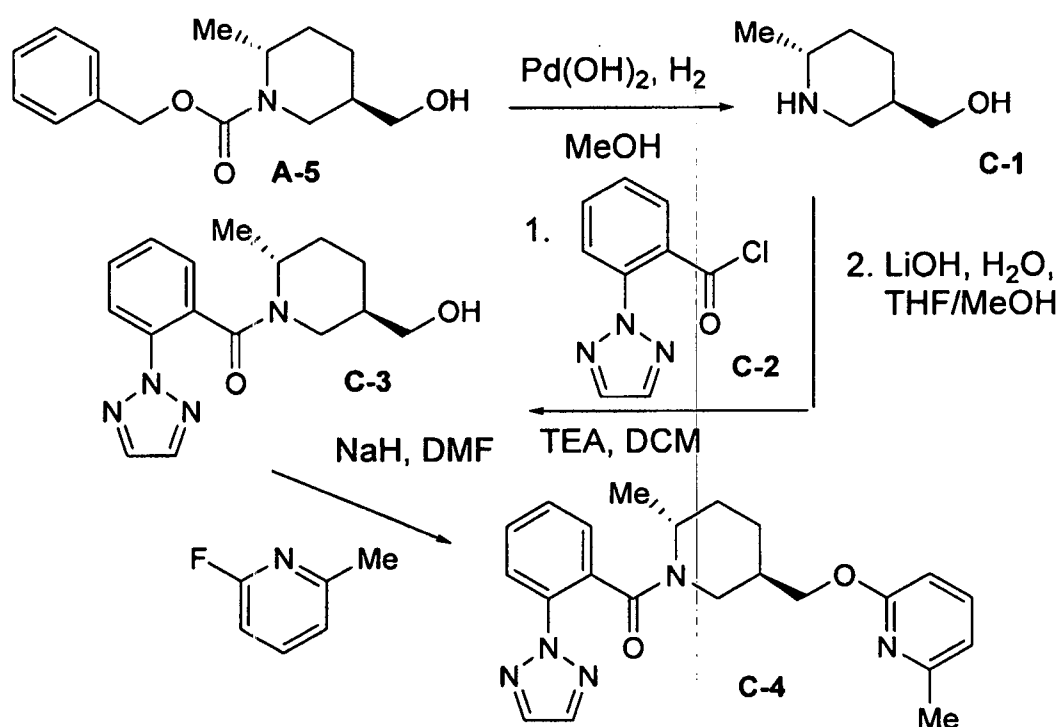
To a solution of A-7 (325 mg, 1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) at 0°C was added diisopropylethylamine (505 mL, 2.9 mmol) followed by C-1 (447 mg, 1.6 mmol, generated from A-8 by treatment with SOCl₂ and catalytic DMF in CH₂Cl₂). After warming to room temperature and stirring for 2 h, the reaction was partitioned between CH₂Cl₂ and saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated, the aqueous was extracted again with CH₂Cl₂, the combined organics were washed with water, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude material was purified by gradient elution on silica gel (0 to 100% EtOAc in Hex) to yield 530 mg of B-2 as a white solid. Data for B-2: LRMS *m/z* (M+H): 469.1.

2-((2-((3R,6R)-1-(2-(4-fluorophenylmethoxy)methyl)-6-methylpiperidin-3-yl)carbonyl)-4-methylphenyl)pyridine (B-3)

28

To a solution of B-2 (70 mg, 0.15 mmol) in DMF (2 ml) at was added 2-tributylstannylpyrazine (83 mg, 0.22 mmol), copper(I) iodide (5.7 mg, 0.03 mmol), cesium fluoride (45 mg, 0.3 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (17 mg, 0.015 mmol). After stirring at 80°C overnight, the reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃. The layers were separated, the organic was washed with water, saturated brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude material was purified by gradient elution on silica gel (0 to 100% EtOAc in Hex), followed by a second chromatography on silica gel (0 to 100% 80:10:10 CHCl₃:EtOAc:MeOH in CHCl₃) to yield 20 mg of B-3 as a colorless gum. Data for B-3: HRMS *m/z* (M+H): 421.2011, found. 421.2034, required.

10

EXAMPLE C[(3R,6R)-6-methylpiperidin-3-yl]methanol (C-1)

To a solution of A-5 (2.75g, 10.4 mmol) in MeOH (50 mL) was added 20% Pd(OH)₂ on carbon (~ 700 mg), the flask was evacuated and the atmosphere replaced with H₂. After stirring under a balloon of H₂ overnight, the reaction was filtered through Celite and

ygl

concentrated to provide 1.29 g (96%) of C-1 as a white solid. Data for C-1: LRMS m/z (M+H): 130.2.

{{(3R,6R)-6-Methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methanol (C-3)}

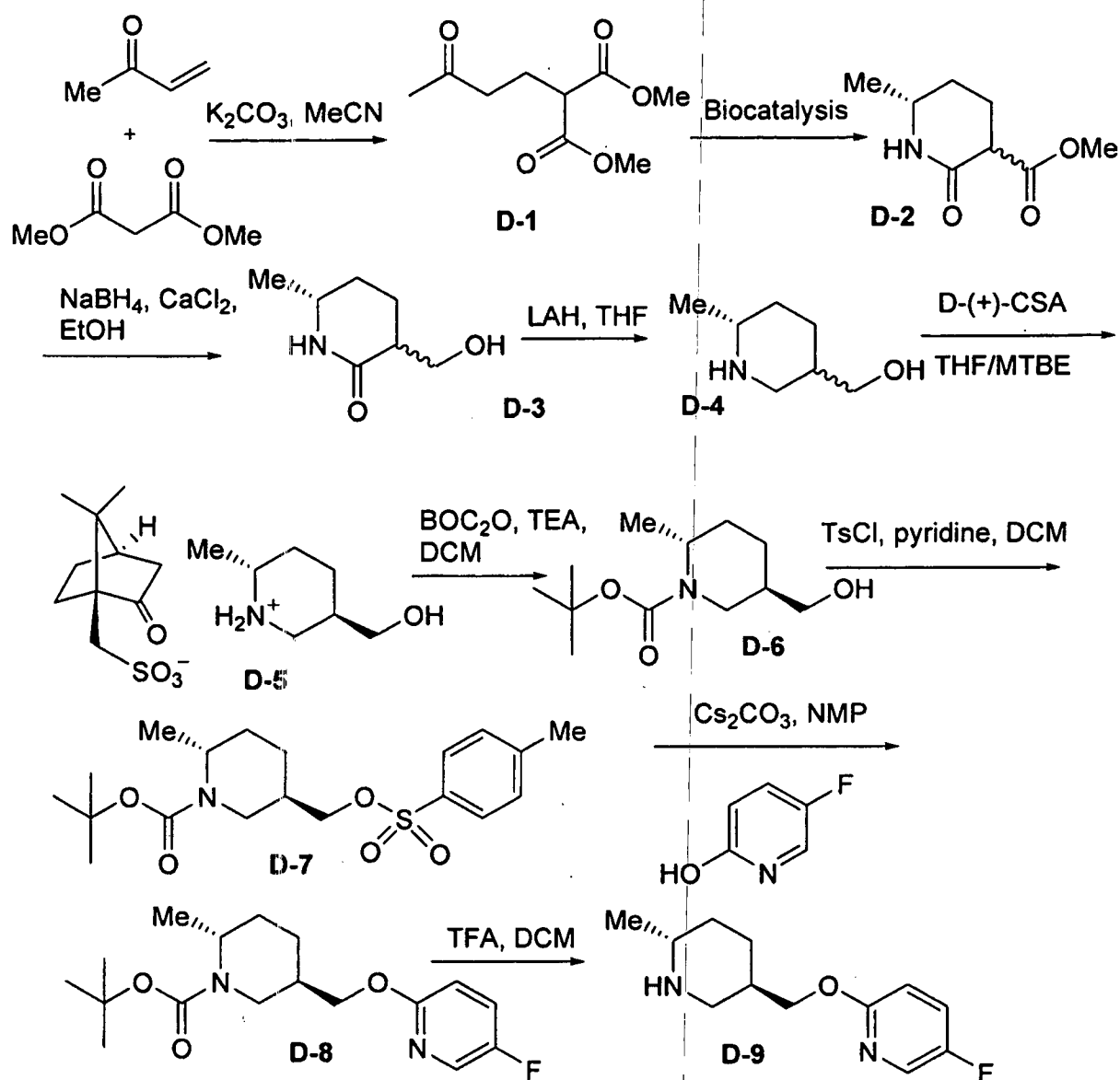
5 To a solution of C-1 (675 mg, 5.22 mmol) in CH_2Cl_2 (70 ml) at 0°C was added triethylamine (2.9 mL, 20.9 mmol) followed by C-2 (2.17 g, 10.4 mmol, synthesized in a similar manner as B-1 starting from 2-iodobenzoic acid). After warming to room temperature and stirring overnight, the reaction was partitioned between CH_2Cl_2 and water. The layers were separated, the organic was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , water, dried over Na_2SO_4 ,
10 filtered and concentrated to provide 2.46 g of a tan solid that is bis-acylated material. To hydrolyze the ester selectively, this material was dissolved in 150 mL of 1:1 THF/MeOH and to this was added 50 mL of 1M LiOH. After stirring overnight at room temperature, the mixture was partitioned between EtOAc and 0.5 M NaOH. The layers were separated, the organic was washed twice with 0.5M NaOH, saturated brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated.
15 The crude material was purified by gradient elution on silica gel (0 to 100% EtOAc in Hex) to yield 890 mg of C-3 as a white solid. Data for C-3: LRMS m/z (M+H): 301.2.

2-Methyl-6-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine (C-4)

To a solution of C-3 (50 mg, 0.25 mmol) in DMF (2 ml) was added sodium hydride (10 mg, 0.25 mmol, 60% suspension in oil) followed by 2-fluoro-6-methylpyridine (21 mg, 0.18 mmol). After stirring at room temperature overnight, an additional portion of NaH and 2-fluoro-6-methylpyridine were added, and stirring was continued for 8 h more until being quenched with saturated aqueous NH_4Cl . The mixture was then partitioned between EtOAc and
25 saturated aqueous NaHCO_3 . The layers were separated, the organic was washed with water, saturated brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude material was purified by gradient elution on silica gel (0 to 100% EtOAc in Hex) to yield 70 mg of C-4 as a white solid. Data for C-4: HRMS m/z (M+H): 392.2059, found. 392.2081, required.

30

EXAMPLE D



Dimethyl (3-oxobutyl)malonate (D-1)

To a visually clean and dry 100 L round bottom flask equipped with an addition
 5 funnel, a nitrogen inlet and a thermocouple was added acetonitrile and potassium carbonate.
 Dimethyl malonate was added and the resulting mixture was cooled to 17 °C (ice/water bath).
 The methyl vinyl ketone was added over 3 h with the internal temperature not rising above 26 °C.
 After 18 h, HPLC showed full conversion. The mixture was transferred to a 100 L extractor
 charged with 60 L MTBE and 20 L water. The layers were separated and the aqueous layer was
 10 back extracted with 20 L MTBE. The combined organic layers were washed with 20 L water,

sl

allowing 5 h for the emulsion to settle. The organic layer was then filtered through solka floc and batch concentrated, flushing with 20 L MTBE to afford 15.1 kg of D-1 (80 wt% by ¹H NMR, 80% yield). Data for D-1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.69 (s, 6H), 3.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.15-2.06 (m, 5H).

5

Methyl (6R)-6-methyl-2-oxopiperidine-3-carboxylate (D-2)

To a visually clean 20 L round bottom flask was charged 7.15 kg of 64 wt% D-1 and rotavaped to remove residual acetonitrile and MTBE. Resulting solution is 83 wt%. To a visually clean 100 L Buchi jacketed reactor with overhead stirring was added 45 L water.

10

Heating to 30°C was initiated, followed by addition of 852 g Na₂HPO₄, 7.2 kg D-alanine, 6.48 kg Glucose, 22.5 g NAD, and 45 g PLP. The pH was adjusted to 7.4 with NaOH and then 450 g

15

ATA-117 transaminase, 9 g Lactate Dehydrogenase, and 45 g glucose dehydrogenase were added and rinsed into the vessel with 2.5 L water. After all enzymes were in solution, the rotavaped solution of D-1 was added, followed by a final 2.5 L water. pH control utilizing 5 N NaOH was

20

initiated. The reaction was allowed to stir for 42 hours; reaction was complete at 31 hours. To the reaction vessel was added 19.4 kg NaCl and 6.0 L 5N HCl to adjust the pH to 3.5. 20 L of acetonitrile was added and allowed to stir for 10 min. The agitator was turned off and the reaction mixture allowed to settle for 1 hr. The acetonitrile layer was drummed off; the aqueous layer was re-extracted with acetonitrile, and these acetonitrile layers were combined. The

25

resulting acetonitrile solution was filtered through Solka-floc and combined with a second batch of similar size and batch concentrated to remove both acetonitrile and water. The resulting oil contained high levels of heterogeneous NaCl. The oil was then dissolved in 50 L EtOAc and transferred to a visually clean 20L round bottom flask and rotavaped to provide D-2 as an oil (5.5 kg, 94 wt%, 74% yield, 99% ee determined by HPLC on Chiralpak). Data for D-2: LRMS

30

(M+H) = 172

(6R)-3-(Hydroxymethyl)-6-methylpiperidin-2-one (D-3)

A visually clean and dry 140 L extractor, equipped with glycol cooling coils, nitrogen inlet, large gas exit and thermocouple was charged with an 18.7 wt% solution of D-2 in EtOH [4.6 L/kg] and an additional 71.4 L EtOH [25.4 L/kg]. Calcium chloride was added in 3

35

52

portions over 15 min and stirred until complete dissolution with cooling from 26 to 22 °C. Sodium borohydride was added in 3 portions over 20 min. After last addition, temperature increases to 25 °C. Gas evolution subsided within 30 min. The reaction mixture was allowed to stir for 20 h with the cooling set to keep the temperature below 22 °C. The mixture was cooled to 5 °C and was quenched by careful addition of 11.2 L 6 N HCl over 30 min, keeping the temperature below 9.5 °C. It was warmed to room temperature and stirred for 2 h. Wet pH paper dipped in the mixture showed pH 2. It was filtered over Solka floc and rinsed with 2x12 L EtOH. Each bin was assayed for a total of 2.55 kg (108% AY). The filtrate was combined with a second batch of similar size for batch concentration. After most of the ethanol was evaporated, 8 L of water were added to coevaporate EtOH and partially solubilize precipitate. After transferring the 23 L aqueous layer to the extractor, the volume was adjusted with water to 31.6 L. It was extracted with 53 L then 2 × 26.5 L 1-butanol (HPLC assay shows 92 g, 1.9% losses in the aqueous layer). The combined organic layers were washed with 10.5 L brine (HPLC assay shows 419 g, 8.8% losses to the wash). The organic layer was assayed to 4.21 kg (92% recovery, 96% AY) and concentrated to a minimum volume. It was then azeotroped with 12 L water, then 120 L isopropanol. The KF was assayed to 0.5% water on a total volume of ~ 40 L. The suspension was filtered over Solka floc and rinsed with 2 × 10 L isopropanol. The filtrate was stirred in the extractor to homogenize it and was assayed to 4.13 kg (94% AY, 1.7:1 dr). The solution was separated in two equal batches. Each batch was concentrated to a minimum volume and azeotroped with 140 L THF to yield D-3 as a beige suspension. (94 % yield). ¹H NMR shows 0.6 eq isopropanol. Data for D-3: LRMS (M+H) = 144

[(6R)-6-methylpiperidin-3-yl]methanol (D-4)

A visually clean and dry 100 L 5-neck round-bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple, a nitrogen inlet and a cooling bath was charged with D-3 (2.07 kg, 1.0 eq) and THF (20 L, 10 mL/g). The mixture was cooled to -25 °C. The LiAlH₄ (2.6M soln, 22.2 L, 4.0 eq) was added over a period of 3.5 hrs, keeping the mixture between -25 °C and +12 °C. An important gas evolution (H₂) was observed during the addition of the first 6 L of LiAlH₄. Upon completion of the addition, the mixture was allowed to warm to 20 °C, then heated using steam to 50 °C. The mixture was aged at this temperature for a period of 12 hrs. GC-FID and LC-MS showed >99% conversion to the desired piperidine-alcohol. The mixture

was cooled to -25 °C, and the reaction was quenched using the Fieser work-up. Water (2.2 L) was added over 3 hrs to the mixture, creating an important gas evolution and exotherm (temperature was kept between -25 °C and + 13 °C). 3.75M NaOH (2.2 L) was then added to the mixture over a period of 1.5 hrs. Finally, water (6.6 L) was added over a period of 1 hr. The mixture was cooled to 5 °C and aged 1.5 hrs. The suspension was filtered, and the cake was rinsed with THF (20 L). 1.54Kg (2.33%wt) were obtained, therefore the assay yield of D-4 was 82 % (dr = 1.7:1, favoring the trans isomer). Data for D-4: LRMS (M+H) = 130

[(3R,6R)-6-methylpiperidin-3-yl]methanol-CSA salt (D-5)

A visually clean and dry 140 L 5-neck extractor equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple, a nitrogen inlet and a cooling coil was charged with D-4 (3.04 Kg, 1.0 eq) and THF (60 L, 20 mL/g). To the mixture was added a THF solution (4mL/g, 12 L) of (D)-(+)-CSA (4.37 Kg, 0.8 eq) over a period of 1 hr. The salt crystallized out without seeding. Upon completion of the addition, the mixture was aged 45min at 20 °C, then MTBE (10 mL/g, 30 L) was added over 45min. The mixture was aged for 45 min, then cooled to 2 °C over 45min. The mixture was aged at this temperature for a period of 30min, then filtered. The salt was rinsed 2 x 6 mL/g (2 x 18 L) with THF/MTBE 1/1, then 1 x 6 mL/g (1 x 18 L) MTBE, and was dried on the frit under a nitrogen atmosphere for a period of 16hrs to provide 4.46 Kg (52%) of D-5 as a white solid. The diastereoselectivity of the salt (measured on a free base sample after salt break) was 40-50:1.

tert-butyl (2R,5R)-5-(hydroxymethyl)-2-methylpiperidine-1-carboxylate (D-6)

A visually clean and dry 140 L extractor, equipped with glycol cooling coils, nitrogen inlet, and thermocouple was charged 40 L of dichloromethane followed by D-5 (4.2 Kg). To this suspension was added triethylamine in one portion (4.8 L, no exotherm observed) followed by Boc₂O (2.66 kg added over 5 min, 4 °C exotherm observed). After 30 minutes, the reaction mixture became homogeneous. An LCMS assay (after 3 hr) showed complete consumption of the starting material. The reaction mixture was diluted with ammonium chloride 2 M (40 L) and the layers were separated. The organic layer was washed with half saturated brine (20 L) and the layers were separated. An HPLC assay of the crude reaction mixture indicated a 105 % AY (2.81 kg). This crude reaction mixture was dried over Na₂SO₄ (200 wt%), filtered and transferred into a 100 L flask for the tosylation reaction.

tert-butyl (2R,5R)-2-methyl-5-({[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy}methyl)piperidine-1-carboxylate (D-7)

A visually clean and dry 100 L reactor equipped with a mechanical stirrer, a
5 nitrogen inlet and a thermocouple was charged with the crude dichloromethane solution of D-6
(final volume was adjusted to 10 L, approximately 2.2 mL/g). To this cold solution (0 °C) was
added pyridine (5.5 L, no exotherm observed) followed by TsCl (in 4 portion over 1 hr, exotherm
observed but easily controlled). The reaction mixture was warmed to room temperature and
10 stirred for 18 hrs (HPLC showed complete consumption of the starting material). The reaction
mixture was transferred into a 140 L extractor and diluted with MTBE (7 mL/g), NH₄Cl sat. (20
L) and water (10 L). The layers were separated and the organic layer was washed with
CuSO₄·5H₂O (20 L followed by 10 L), NaHCO₃ sat (10 L) and half saturated brine (10 L). The
crude organic layer was filtered on a pad of silica gel (1.5 kg) and the pad was rinsed with MTBE
(10 L). The assay yield of D-7 measured on the resulting solution was 93 % (4.28 kg). Data for
15 D-7: LRMS (M-Boc) = 284.0

tert-butyl (2R,5R)-5-{{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}}-2-methylpiperidine-1-carboxylate (D-8)

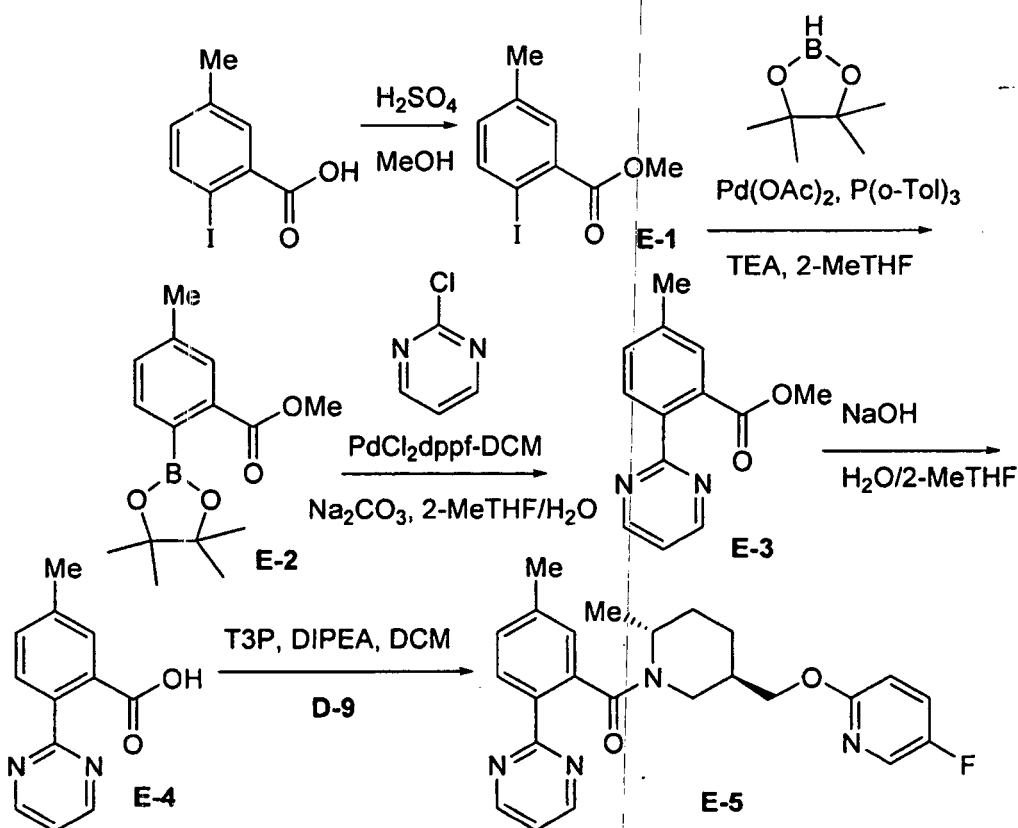
A visually clean and dry 100 L 5-neck round-bottom flask equipped with a
20 mechanical stirrer, a thermocouple, a nitrogen inlet and a cooling bath was charged with D-7
(3.23 Kg, 1.0 eq) and NMP (65 L, 20 mL/g). 5-Fluoro-2-hydroxypyridine (1.19 Kg, 1.25 eq) was
added, followed by the addition of the Cs₂CO₃ (7.37 Kg, 2.7 eq). No exotherm was observed.
The mixture was warmed to 60 °C and aged at this temperature for a period of 26 hrs. HPLC
showed >99.9% conversion to the desired product. The mixture was cooled to 15 °C, the reaction
25 was quenched by the addition of water (65 L), added over 1hr to control the exotherm (15 °C to
28 °C). The piperidine-*O*-pyridine was extracted using MTBE (20 mL/g, 65 L). The organic layer
was washed 2 x 10 mL/g 10% LiCl (2 x 32 L), then 2 x 10 mL/g NaCl half saturated solution (2
x 32 L). The assay yield of D-8, measured on the MTBE layer, was 2.16 Kg, 79 %. Data for D-8:
HRMS (M+H) = 325.1922

5-fluoro-2-{{[(3R,6R)-6-methylpiperidin-3-yl]methoxy}}pyridine (D-9)

55

A visually clean 50 L flask equipped with a thermocouple and mechanical stirrer was charged with a solution of D-8 (2.15 kg, 6.63 mol) in MTBE which was solvent switched to dichloromethane (11.40 L). This mixture was cooled to -2 °C with an ice/IPA bath. TFA (5.5 L, 71.4 mol) was then added slowly (over 40 minutes, T °C = -1.9 °C to 5.5 °C, max 5.5 °C). Once addition was completed, the reaction was removed from the ice bath and warmed to room temperature with warm water (start 5.7 °C, 50 minutes). The reaction was completed within 3.5 hours. Concentration under reduced pressure and transfer of the resulting oil to a cooled stirring solution of NaOH (3.0N, 1.1 eq., 28 L) in a 100L extractor was followed by addition of 30 L of MTBE and the phases were separated. The organic layer was washed with 30 L of 2N HCl and again with 10 L of 2N HCl. The aqueous layers were then cooled (9 °C) and 10N NaOH was added until the pH was 13 (T° = 21 °C). To this solution was added 25 L of MTBE and the layers were cut. Finally, the aqueous layer was back-extracted with 10 L of MTBE. Quantitative HPLC assay revealed 98% yield and >99.7% purity of D-9 used as is a subsequent reaction. Data for D-9: LRMS (M+H) = 225.1

EXAMPLE E



Methyl 2-iodo-5-methylbenzoate (E-1)

56

A visually clean 100 L flask equipped with a mechanical stirrer thermocouple and water chilled condenser was charged with MeOH (50 L). 2-iodo-5-methylbenzoic acid (5.85 kg, 22.32 mol) was then added while stirring. Concentrated sulfuric acid (0.595 L, 11.16 mol) was then added portion-wise which caused an increase in temperature from 17 °C to 22 °C. This mixture was gradually brought to an internal temperature of 64.6 °C and aged overnight (~18h). The next morning the reaction had reached >98% conversion by HPLC. The flask was cooled to 16°C by placing in an ice bath and 850ml of 10N NaOH (0.98 equiv.) was added slowly (over 10 minutes) while monitoring the pH. After the addition the pH was 5-6 (Caution: bringing pH over 9 can result in saponification during the work-up). The solution was then concentrated to about 16L and this suspension was transferred to a 100 L extractor. The flask was rinsed with 8L of IPAc and 4L of water which were also transferred to the extractor. 32L IPAc along with 10L of 5w% NaHCO₃ and ~10L of 15w% Brine. The layers were cut and the aqueous layers were back-extracted with 20L of IPAc. The organic layers were then combined and washed with 10L of 15w% Brine. The organic layers were collected to provide E-1 (6.055 kg, 21.93 mol, 98 % yield) in 98.3% purity.

Methyl 5-methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate (E-2)

A solution of E-1 (5.9 kg, 21.37 mol) in iPAc was charged in a visually clean 100 L equipped with a mechanical stirrer and thermocouple. The solution was solvent switched to 2-MeTHF (~35 L). Triethylamine (8.94 L, 64.1 mol) was added and the solution was degassed with N₂. Pinacol borane (4.65 L, 32.1 mol) was added slowly (over 15 minutes) to the stirring solution while maintaining the purge. The solution was further degassed for 10 minutes and tri-*o*-tolylphosphine (0.325 kg, 1.069 mol) was added followed by palladium (II) acetate (0.120 kg, 0.534 mol). This caused the reaction to turn black immediately with a slow exotherm from 11.5 °C to 30 °C. At this point a delayed exotherm was observed and the reaction temperature increased to 60 °C (over 45 minutes). The reaction temperature was increased to 77 °C and aged for another 45 minutes. At this point, HPLC analysis of a reaction aliquot revealed complete consumption of the starting material. The heat source was removed and an ice bath was placed under the flask to cool the reaction over 1.5 hours. A 26w% ammonium chloride solution is added very slowly to control gas evolution and exotherm (over 60 minutes) which caused a black precipitated to form. The supernatant was transferred to the extractor which already contained 40L of water. The black slurry remaining was filtered on Solka Floc and washed with MTBE

59

(~20L). The filtrate was loaded into the extractor. The layers were cut and assay of the organic layers revealed E-2 (4.45 kg, 16.11 mol, 75 % yield) in 81.6% purity and was used as is in the following step.

5 Methyl 5-methyl-2-pyrimidin-2-ylbenzoate (E-3)

A solution of E-2 (4.38 kg, 15.84 mol) from the previous reaction was charged in a visually clean 100 L reactor equipped with a mechanical stirrer and a thermocouple. The mixture was solvent switched to 2-MeTHF (35 L). This was followed by addition of 2-chloropyrimidine (2.18 kg, 19.01 mol) (endothermic 19 to 14 °C) and sodium carbonate (5.04 kg, 47.5 mol). To this stirring suspension was added water (11.67 L) (exothermic 15-24°C). The thick slurry was degassed with N₂ for 40 minutes after which PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ adduct (0.518 kg, 0.634 mol) was added which causes the reaction to become black. The internal temperature was set to 74 °C and aged for 16 h. An aliquot was taken for HPLC analysis and revealed near complete consumption of the starting boronate (>97% conv.). The reaction was cooled to room temperature, and 12 L of water and 24 L of MTBE were added while maintaining stirring for 10 minutes. This solution was filtered on Solka floc and transferred to a 100 L extractor. The flask was further rinsed with 4L of both MTBE and water (x2) and then another 4 L of MTBE. The layers were cut and the aqueous layers were back-extracted with 21.5 L of MTBE. Assay of the organic layers showed the biaryl ester (2.76 kg, 12.09 mol, 76 % yield). The organics were reloaded into the extractor and 1.26kg of Darco KB-G was added and the mixture was stirred for 2 hours and then filtered over Solka floc. The filter cake was washed with 3x 10L of MTBE. Heavy metal analysis revealed 427-493ppm of Pd and 882-934ppm of Fe. Assay was 2.381kg of E-3 (66% overall, 86% recovery from DARCO). Data for E-3: ¹H NMR (500MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 8.78 (d, J = 4.87 Hz, 2 H); 7.97 (d, J = 7.93 Hz, 1 H); 7.51 (s, 1 H); 7.39 (d, J = 7.99 Hz, 1 H); 7.19 (t, J = 4.88 Hz, 1 H); 3.75 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H).

5-Methyl-2-pyrimidin-2-ylbenzoic acid (E-4)

A solution of E-3 from the previous step was charged to a visually clean 100 L flask through an in-line filter, concentrated and solvent switched to 2-MeTHF (~15 L). To this solution was added water (20 L) and then sodium hydroxide (10N) (2.60 L, 26.0 mol). After the

50

addition the reaction turned red and the heat source was set to 72°C. The mixture was aged at this temperature for 1.5 hours after which complete conversion was observed by HPLC analysis. The reaction was cooled and transferred to a 50 L extractor. The flask was rinsed with 4 L of water and 10 L of MTBE which was added to the stirring mixture in the extractor. The layers were cut, and the aqueous phase was washed twice with 10 L of MTBE. The aqueous layer was then re-introduced into the reactor (100 L) through an in-line filter for the acidification. 2.3L of 12 N HCl was added slowly to the cold mixture which causes an exotherm from 7 to 10°C. This caused a beige precipitate to form (pH = 1). This precipitate was filtered. The beige filter cake was washed twice with 3 mL/g of cold water. Then the cake was washed with 3 mL/g of cold 15% MTBE/Heptane and 15% PhMe/Heptane. Finally it was washed with 1.5 mL/g of room temperature MTBE and twice with room temperature 3 mL/g Heptane. The solid was then dried under a stream of N₂ for 2 days to provide E-4 as a light beige powder (2.15 kg, 10.04 mol, 97 % yield). HPLC analysis reveals the product to be 99.2% purity. Heavy metal analysis revealed 264ppm of Pd and 19.7ppm of Fe. Data for E-4: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 12.65 (s, 1 H); 8.85-8.82 (m, 2 H); 7.78 (dd, J = 7.89, 2.34 Hz, 1 H); 7.49-7.37 (m, 3 H); 2.40 (s, 3 H).

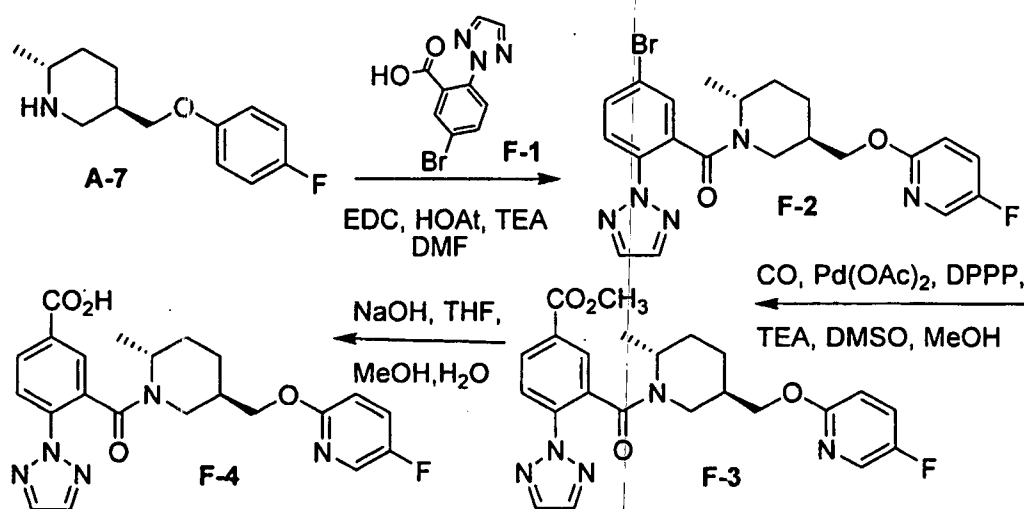
2-{2-[(2*R*,5*R*)-5-{[(5-Fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-methylphenyl}pyrimidine (E-5)

The solution of D-9 (1 kg, 4.46 mol) was charged in a visually clean and dry 50 L flask equipped with a thermocouple and mechanical stirrer and was solvent switched to DCM (11.00 L). DIPEA (2 L, 11.45 mol) is added and then E-4 (1.22 kg, 5.67 mol) was added to this stirring solution. This solution was cooled with an ice bath (12 C). To this stirring solution was added T3P (7.87 L, 13.38 mol) through an addition funnel keeping the reaction temperature <21 °C over 1h. Once addition was completed, the reaction became yellow and heterogenous. To facilitate stirring 2L of DCM were added. The reaction was heated to 44 °C (small exotherm at 42°C, which causes the temperature to rise to 46.7 °C and maintain that temperature for 30 min). The reaction was aged at this temperature overnight. After 17 h the reaction was not complete and T3P (1.1 L, 1.870 mol) was added to accelerate conversion. The next day (42 h) the reaction was deemed complete by HPLC and was cooled in an ice bath to 4 °C. 20 L of water was added (slowly for the first 1.5 L then pretty fast.) keeping the reaction temperature under 17 °C. This

sd

mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Then the mixture was transferred into a 50 L extractor charged with 20 L of MTBE. The flask was rinsed with an additional 2 L of water and 4 L of MTBE. The layers were cut and the organics are washed with 20 L 1N NaOH and then 10 L of 1N NaOH. Finally, the organics were washed twice with 10 L of brine 15%. The organic fractions (quantitative HPLC assay at 1.65 kg) are then treated with ~50w% of Darco KB (750g) for 1.75 h, filtered on Solka floc and rinsed with 10 mL/g of MTBE (1.559 kg, 94.5% recovery). To a visually clean and dry 50 L RBF equipped with a mechanical stirrer, a thermocouple, a reflux condenser and a nitrogen inlet was charged the crude material from above (E-5 solution and all solvents used were filtered using a 1µm in-line filter). The reaction mixture was solvent switched to IPAc and the final volume was adjusted to 7.5 L (about 4 mL/g of IPAc). The reaction mixture was warmed to 75 °C (all soluble), cooled to room temperature slowly and seeded at 45 °C with 18 g of E-5 (front run material, obtained from rex in IPAc/heptane) stirred overnight (16 hr) at room temperature then heptane was added (6 ml/g) over 60 min. The reaction mixture was aged for 1 hr before to be cooled to 5 °C and stirred for 30 min. The suspension was then transferred onto a filter pot and rinsed with IPAC/heptane (2 x 3mL/g of cold 15% IPAc) and heptane (5 mL/g). The residual beige solid was dried under a flow of nitrogen for 18 hr (the product was found to be dry with < 0.3 wt% of solvents). 1.2 kg of E-5 was isolated as a light beige solid (99.4 LCAP, > 99.5 % ee, > 99.5 % dr, Pd level of 8 ppm and KF of 0.1). Data for E-5: HRMS m/z (M+H): 421.2067, found. 421.2035, required.

EXAMPLE F





2-(((3R, 6R)-1-[5-Bromo-2-(2H-1, 2, 3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-5-fluoropyridine (F-2)

To a solution of 250 mg (1.12 mmol) of A-7, 299 mg (1.12 mmol) F-1 (prepared in an analogous manner as A-8 starting from 5-bromo-2-iodobenzoic acid), 182 mg (1.34 mmol) 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, and 0.47 mL (3.34 mmol) triethylamine in 3 mL of DMF was added 321 mg (1.67 mmol) EDC and the reaction was stirred for 4 h at 50°C. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation to provide F-2 as a gum. Data for F-2: LC/MS: rt = 2.64 min; m/z (M + H) = 474.1 found; 474.1 required.

Methyl 3-(((2R,5R)-5-(((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoate (F-3)

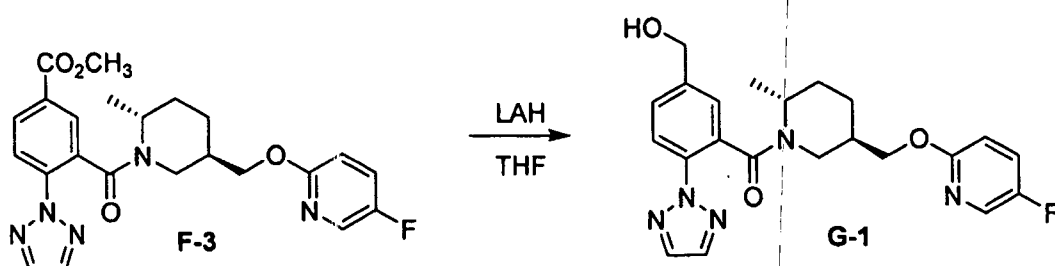
Carbon monoxide was bubbled through a solution of 529 mg (1.12 mmol) of F-2, 25 mg (0.11 mmol) palladium(II) acetate, 46 mg (0.11 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, and 0.62 mL (4.5 mmol) triethylamine in 15 mL of methanol and 7.5 mL of DMSO at 80 °C for 10 minutes. The reaction was then placed under a balloon of carbon monoxide and stirred at 80 °C overnight. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide F-3 as an off-white solid. Data for F-3: LC/MS: rt = 2.30; m/z (M + H) = 454.1 found; 454.2 required.

3-(((2R,5R)-5-(((5-Fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid (F-4)

To 95 mg (0.21 mmol) F-3 in 15 mL of 1:1:1 MeOH/THF/H₂O was added 0.84 mL (0.84 mmol) 1M aqueous sodium hydroxide solution and the mixture was stirred for three hours at 50°C. The reaction was filtered, concentrated to remove organic solvents, diluted with EtOAc and washed with 1M NaOH three times. Aqueous layers were acidified with 1M HCl, washed three times with DCM and dried over MgSO₄. Following concentration by rotary evaporation, the residue was suspended in Et₂O/hexanes and concentrated to provide F-4 as a white solid. Data for F-4: LC/MS: rt = 2.02 min; m/z (M + H) = 440.2 found; 440.2 required. HRMS (ESI) m/z (M+H): 440.1744, found; 440.1729, required.

EXAMPLE G

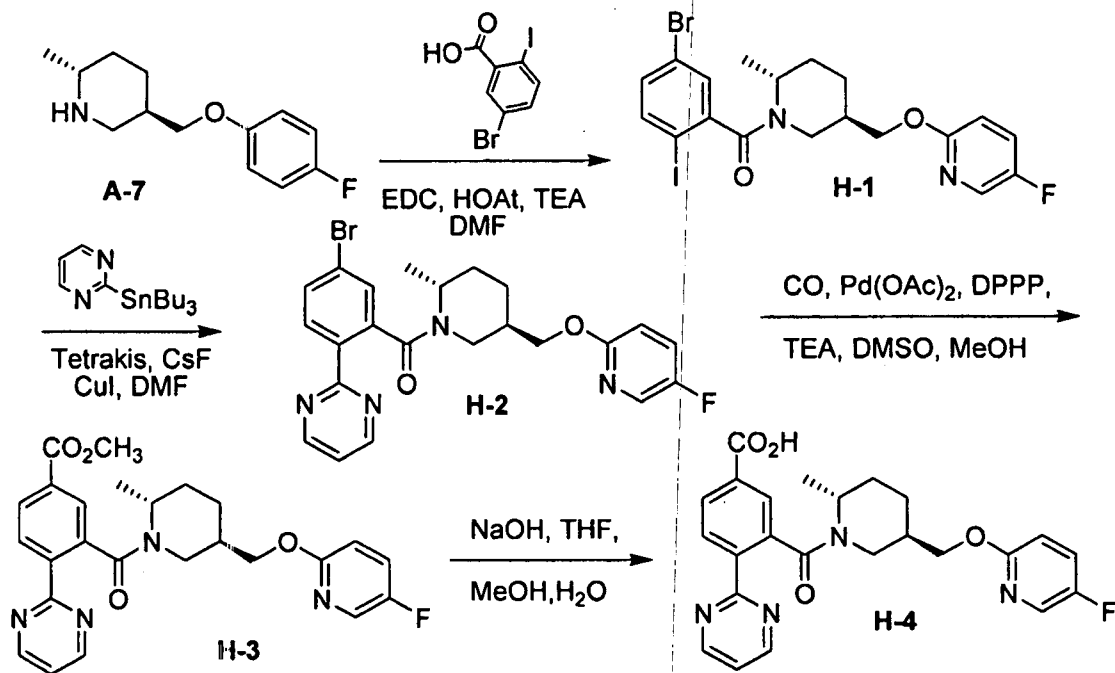
6A



[3-(((2*R*,5*R*)-5-{[(5-Fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol (**G-1**)

To 175 mg (0.39 mmol) **F-3** in 20 mL of THF at 0 °C was added 1.89 mL (3.78 mmol) 2M lithium aluminum hydride solution in THF and the mixture was stirred for 3.5 hours while allowing to warm to room temperature. The reaction was quenched with 0.15 ml water, 0.15 ml 15% aqueous NaOH solution and 0.45 ml water and then filtered through a pad of Celite. Following concentration by rotary evaporation, the residue was purified by flash column chromatography (hexanes/EtOAc), concentrated, suspended in Et₂O/hexanes and concentrated again to provide **G-1** as a white solid. Data for **G-1**: LC/MS: rt = 2.00 min; *m/z* (*M* + *H*) = 426.2 found; 426.2 required. HRMS (ESI) *m/z* (*M*+*H*) 426.1943 found; 426.1936 required.

EXAMPLE H



62

2-([(3R,6R)-1-(5-Bromo-2-iodobenzoyl)-6-methylpiperidin-3-yl]methoxy)-5-fluoropyridine (H-1)

To a solution of 350 mg (1.56 mmol) of A-7, 510 mg (1.56 mmol) 5-bromo-2-iodobenzoic acid, 255 mg (1.87 mmol) 1-hydroxy-7-azabenzotriazole, and 0.65 mL (4.68 mmol) triethylamine in 5 mL of DMF was added 449 mg (2.34 mmol) EDC and the reaction was stirred for four hours at 50°C. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation to provide H-1 as a gum. Data for H-1: LC/MS: rt = 2.81 min; m/z (M + H) = 533.0 found; 533.0 required.

2-{4-Bromo-2-([(2R,5R)-5-([(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine (H-2)

To a suspension of 230 mg (0.43 mmol) of H-1, 207 mg (0.56 mmol) 2-tributylstannylpyrimidine, 131 mg (0.86 mmol) CsF and 8 mg (0.04 mmol) CuI in 3 mL of DMF was added 50 mg (0.04 mmol) tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and the reaction was heated in a microwave for 10 minutes at 130°C. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide H-2 as a yellow gum. Data for H-2: LC/MS: rt = 2.61 min; m/z (M + H) = 485.1 found; 485.1 required.

Methyl 3-([(2R,5R)-5-([(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-pyrimidin-2-ylbenzoate (H-3)

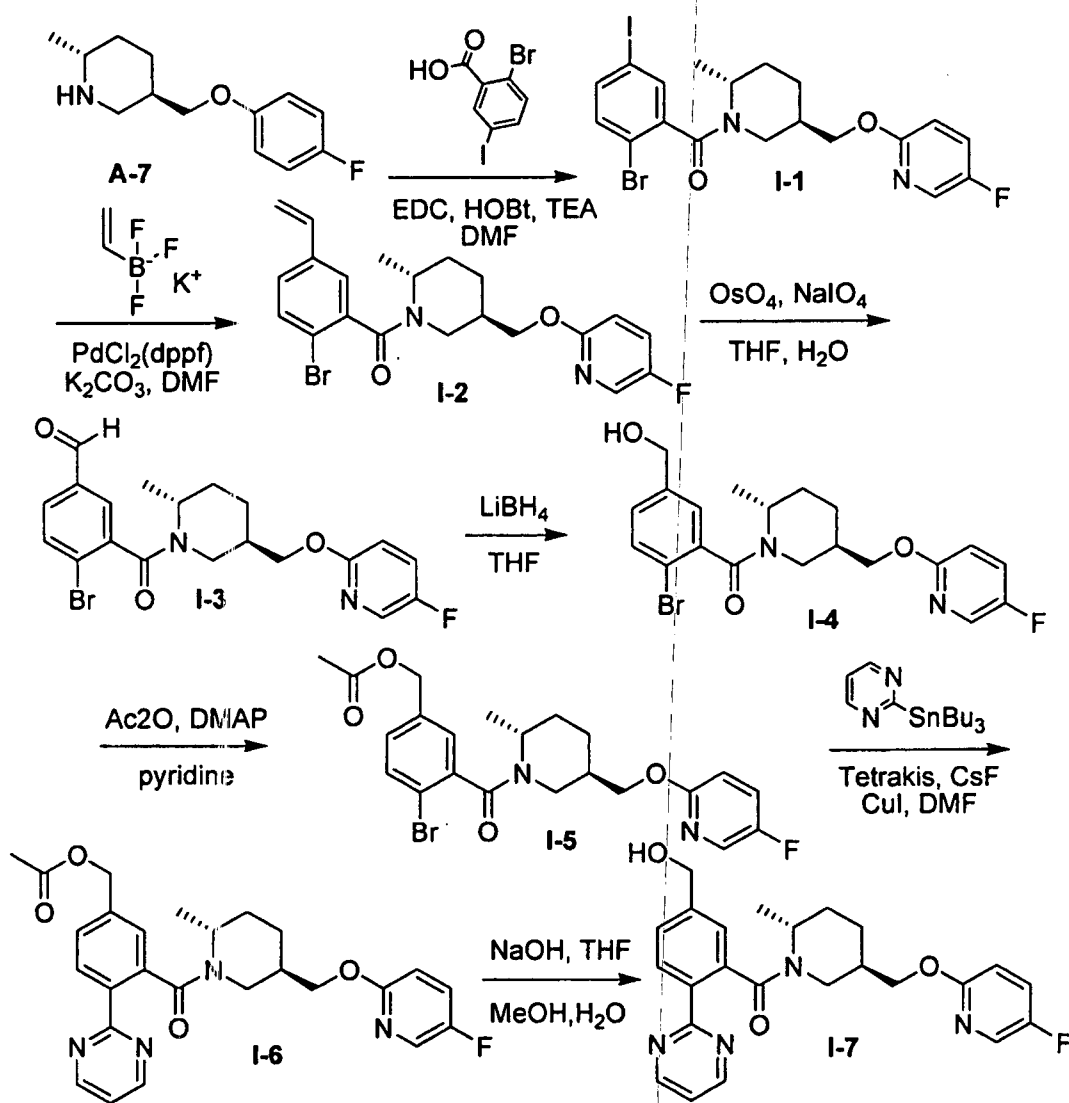
Carbon monoxide was bubbled through a solution of 500 mg (1.03 mmol) of H-2, 23.1 mg (0.10 mmol) palladium(II) acetate, 43 mg (0.10 mmol) 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, and 0.57 mL (4.1 mmol) triethylamine in 15 mL of methanol and 7.5 mL of DMSO at 80 °C for 10 minutes. The reaction was then placed under a balloon of carbon monoxide and stirred at 80 °C for 2.5 hours. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide H-3 as an off-white solid. Data for H-3: LC/MS: rt = 2.30; m/z (M + H) = 465.2 found; 465.2 required. HRMS (ESI) m/z (M+H) 465.1944 found; 465.1933 required.

3-([(2R,5R)-5-([(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-pyrimidin-2-ylbenzoic acid (H-4)

3

To 150 mg (0.32 mmol) **H-3** in 5 mL each of MeOH/THF/H₂O was added 0.97 mL (0.97 mmol) 1M aqueous sodium hydroxide solution and the mixture was stirred for 30 min. at 50°C. The reaction was neutralized to pH = 7 with 1M HCl and washed three times with EtOAc. The organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated by rotary evaporation to provide **H-4** as an off-white solid. Data for **H-4**: LC/MS: rt = 1.91 min; *m/z* (M + H) = 451.2 found; 451.2 required. HRMS (ESI) *m/z* (M+H) 451.1761 found; 451.1776 required.

EXAMPLE I



2-[[[(3*R*,6*R*)-1-(2-Bromo-5-iodobenzoyl)-6-methylpiperidin-3-yl]methoxy]-5-fluoropyridine (**1**)

64

To a solution of 3 g (13.4 mmol) of A-7, 4.59 g (14.1 mmol) 2-bromo-5-iodobenzoic acid, 2.46 g (16.1 mmol) 1-hydroxybenzotriazole monohydrate, and 5.6 mL (40.1 mmol) triethylamine in 60 mL of DMF was added 3.85 g (20.1 mmol) EDC and the reaction was stirred for eighteen hours at room temperature. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide I-1 as a gum. Data for I-1: LC/MS: rt = 2.75 min; m/z (M + H) = 532.9 found; 533.0 required.

10 2-([(3R,6R)-1-(2-Bromo-5-vinylbenzoyl)-6-methylpiperidin-3-yl]methoxy)-5-fluoropyridine (I-2)

To a suspension of 6.85 g (12.9 mmol) of I-1, 2.24 g (16.7 mmol) potassium vinyltrifluoroborate, and 5.33 g (38.5 mmol) K₂CO₃ in 35 mL of DMF was added 940 mg (1.3 mmol) PdCl₂(dppf) and the reaction was purged with argon for 5 minutes then heated at 85°C for four hours. The reaction was stirred at room temperature for 3 days then partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide I-2 as a gum. Data for I-2: LC/MS: rt = 2.80 min; m/z (M + H) = 433.0 found; 433.1 required.

20 4-Bromo-3-(((2R,5R)-5-([(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)benzaldehyde (I-3)

To a solution of 4.2 g (9.7 mmol) of I-2 and 5.7 g (26.6 mmol) sodium periodate in 50 mL of THF and 20 mL water was added 1.42 mL (0.11 mmol) of a 2.5% wt. % solution of osmium tetroxide solution in tert-butanol and the reaction was stirred at room temperature for four hours. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water, brine, dried over MgSO₄, and concentrated by rotary evaporation to provide I-3 as a gum. Data for I-3: LC/MS: rt = 2.38 min; m/z (M + H) = 435.0 found; 435.1 required.

30 {4-Bromo-3-(((2R,5R)-5-([(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)phenyl}methanol (I-4)

To a solution of 3.94 g (9.1 mmol) of I-3 in 50 mL of THF was added 5.4 mL (10.9 mmol) of a 2 M solution of lithium borohydride in THF and the reaction was stirred at room temperature for thirty minutes. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution and partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO₃, washed with water,

5

brine, dried over MgSO_4 , and concentrated by rotary evaporation to provide I-4 as a gum. Data for I-4: LC/MS: $\text{rt} = 2.16$ min; m/z ($\text{M} + \text{H}$) = 437.0 found; 437.1 required.

4-Bromo-3-(((2R,5R)-5-(((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)benzyl acetate (I-5)

To a solution of 3.87 g (8.9 mmol) of I-4, 22 mg (0.18 mmol) of DMAP in 50 mL of pyridine was added 1.67 mL (17.7 mmol) of acetic anhydride and the reaction was stirred at room temperature for thirty minutes. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO_3 , washed with water, brine, dried over MgSO_4 , and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide I-5 as a gum. Data for I-5: LC/MS: $\text{rt} = 2.55$ min; m/z ($\text{M} + \text{H}$) = 479.0 found; 479.1 required.

3-(((2R,5R)-5-(((5-Fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylbenzyl acetate (I-6)

To a suspension of 134 mg (0.28 mmol) of I-5, 310 mg (0.84 mmol) 2-tributylstannylpyrimidine, 170 mg (1.12 mmol) CsF and 16 mg (0.08 mmol) CuI in 3 mL of DMF was added 32 mg (0.03 mmol) tetrakis(triphenylphenyl)phosphinepalladium(0) and the reaction was heated in a microwave at 150°C for 25 minutes. The reaction was partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO_3 , washed with water, brine, dried over MgSO_4 , and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes) to provide I-6 as a gum. Data for I-6: LC/MS: $\text{rt} = 2.26$ min; m/z ($\text{M} + \text{H}$) = 479.1 found; 479.2 required.

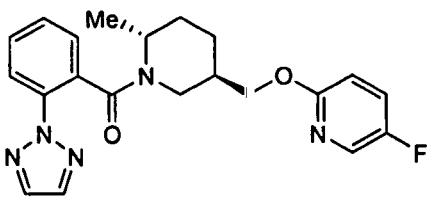
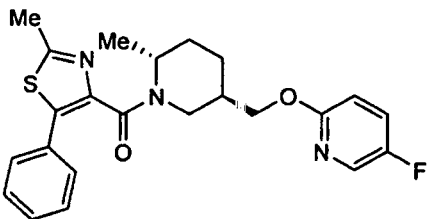
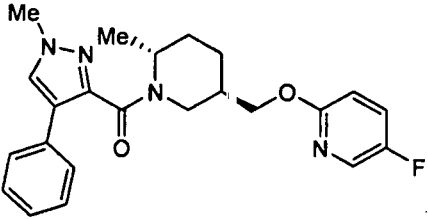
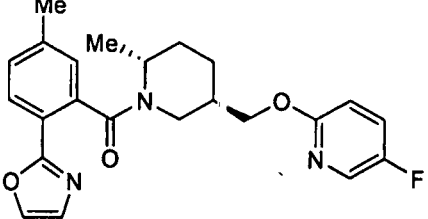
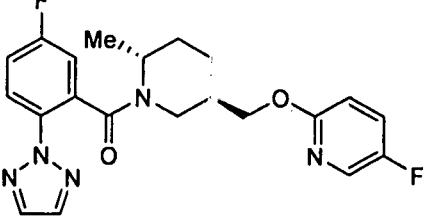
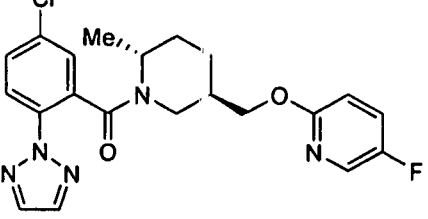
3-(((2R,5R)-5-(((5-Fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylphenyl)methanol (I-7)

To 830 mg (1.74 mmol) I-6 in 5 mL each of MeOH/THF/ H_2O was added 5.2 mL (5.2 mmol) 1M aqueous sodium hydroxide solution and the mixture was stirred for three hours at room temperature. The reaction was concentrated to remove organic solvents and then partitioned between EtOAc and saturated aqueous NaHCO_3 , washed with water, brine, dried over MgSO_4 , and concentrated by rotary evaporation. The residue was purified by column chromatography on silica gel (CHCl_3 :EtOAc:MeOH/ CHCl_3) and following concentration by rotary evaporation, the residue was suspended in Et_2O /hexanes and concentrated to provide I-7 as a white solid. Data for I-7: LC/MS: $\text{rt} = 1.97$ min; m/z ($\text{M} + \text{H}$) = 437.1 found; 437.2 required. HRMS (ESI) m/z ($\text{M} + \text{H}$) 437.1966 found; 437.1983 required.

The following compounds were prepared using the foregoing methodology, but substituting the appropriately substituted reagent, as described in the foregoing Reaction Schemes and Examples. The requisite starting materials were commercially available, described in the literature or readily synthesized by one skilled in the art of organic synthesis without undue experimentation. Some final products were purified by flash chromatography (SiO₂; EtOAc/hexanes or other appropriate solvent system) and were isolated as the free-base; alternately, some products were purified by reverse phase HPLC (CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA as a modifier) and isolated as the TFA salt, in which case the masses reported and found are for the free-base. Alternatively, fractions containing the product could be basified with NaHCO₃ and extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄, and concentrated to provide the free-base.

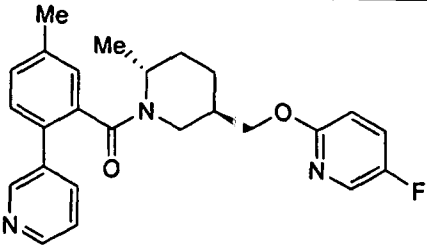
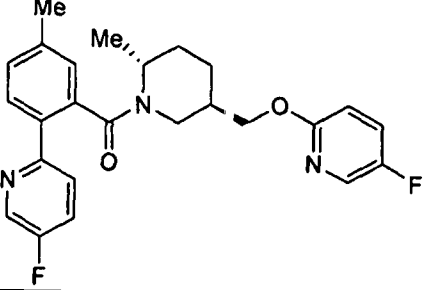
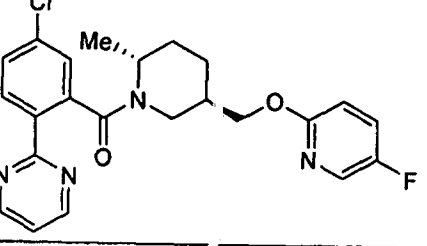
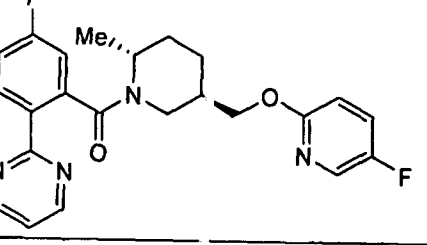
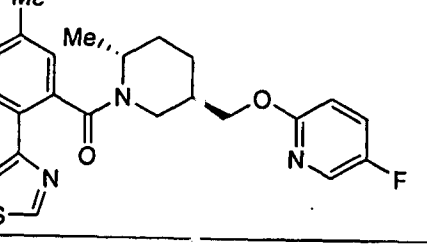
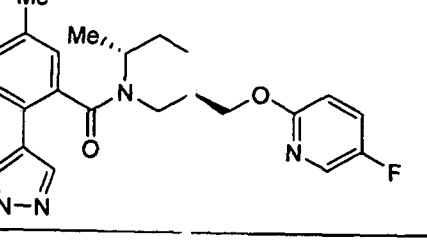
Cpd	Structure	Name	HRMS <i>m/z</i> (M+H)
<u>1-1</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-thiazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	426.166 found, 426.1646 required.
<u>1-2</u>		2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine	460.1955 found, 460.1955 required.
<u>1-3</u>		2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	392.2095 found, 392.2081 required.

67

<u>1-4</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	396.1831 found, 396.1831 required.
<u>1-5</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	426.164 found, 426.1646 required.
<u>1-6</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[(1-methyl-4-phenyl-1 <i>H</i> -pyrazol-3-yl)carbonyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	409.2051 found, 409.2035 required.
<u>1-7</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-oxazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	410.1875 found, 410.1875 required.
<u>1-8</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[5-fluoro-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)pyridine	414.1747 found, 414.1736 required.
<u>1-9</u>		2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[5-chloro-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-5-fluoropyridine	430.1442 found, 430.1441 required.

<u>1-10</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[(4-methylbiphenyl-2-yl)carbonyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	419.2127 found, 419.2129 required.
<u>1-11</u>		5-chloro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	426.1702 found, 426.1691 required.
<u>1-12</u>		5-fluoro-4-methyl-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	424.2145 found, 424.2143 required.
<u>1-13</u>		2-methyl-6-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	406.2241 found, 406.2238 required.
<u>1-14</u>		5-methyl-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	406.2241 found, 406.2238 required.
<u>1-15</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-2-ylbenzoyl)piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	420.2082 found, 420.2082 required.

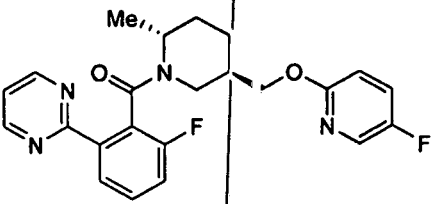
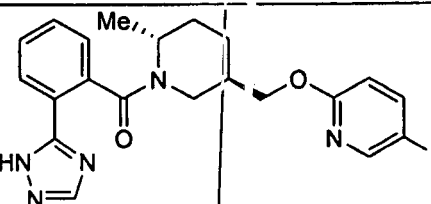
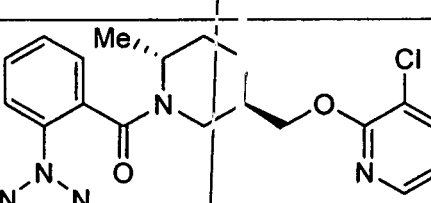
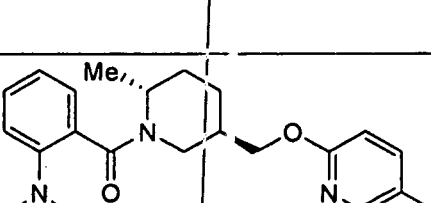
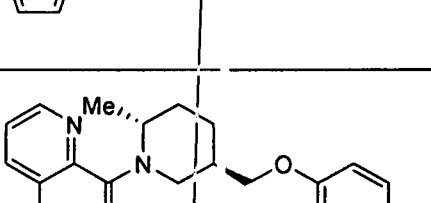
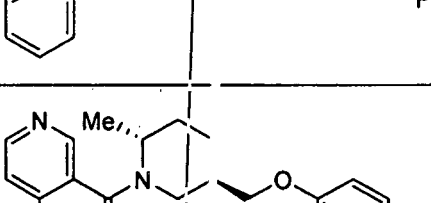
69

<u>1-16</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-3-yl)benzoyl)piperidin-3-yl)methoxy}pyridine	442.1875 found, 442.1901 required. (M + Na)
<u>1-17</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[2-(5-fluoropyridin-2-yl)-5-methylbenzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy}pyridine	438.1966 found, 438.1988 required.
<u>1-18</u>		2-{4-chloro-2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine	441.1496 found, 441.1488 required.
<u>1-19</u>		2-{4-fluoro-2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine	425.1786 found, 425.1784 required.
<u>1-20</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-thiazol-4-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy}pyridine	426.1623 found, 426.1646 required.
<u>1-21</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy}pyridine	409.2013 found, 409.2034 required.

<u>1-22</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2 <i>H</i> -tetrazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	411.1917 found, 411.1939 required.
<u>1-23</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1 <i>H</i> -pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	409.2020 found, 409.2034 required.
<u>1-24</u>		2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-(2-ethoxybenzoyl)-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-5-fluoropyridine	373.1924 found, 373.1922 required.
<u>1-25</u>		2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-5-fluoropyridine	405.1975 found, 405.1973 required.
<u>1-26</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[2-(2-phenylethyl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	433.2287 found, 433.2286 required.
<u>1-27</u>		7-((((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((5-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl)-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-1 <i>H</i> -indole	368.1780 found, 368.1769 required.

<u>1-28</u>		2-{2-[[((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-{{(5-fluoropyridin-2-yl)oxy)methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine	407.1879 found, 407.1878 required.
<u>1-29</u>		3-methyl-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	407.2068 found, 407.2078 required.
<u>1-30</u>		2-(2-{{(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-methyl-5-{{[6-(1,3-oxazol-2-yl)pyridin-2-yl]oxy}methyl}piperidin-1-yl)carbonyl}phenyl}pyrimidine	456.2026 found, 456.2030 required.
<u>1-31</u>		2-{2-[[((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-{{(6-isopropylpyridin-2-yl)oxy)methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine	431.2435 found, 431.2442 required.
<u>1-32</u>		4-{2-[[((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-methyl-5-{{(3-methylpyridin-2-yl)oxy)methyl}piperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}-1,3-thiazol-2-amine	423.1842 found, 423.1849 required.
<u>1-33</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[2-fluoro-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)pyridine	414.1738 found, 414.1736 required.

22

1-34		2-{3-fluoro-2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5- {[(5-fluoropyridin-2- yl)oxy]methyl}-2- methylpiperidin-1- yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine	425.1786 found, 425.1784 required.
1-35		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl- 1-[2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5- yl)benzoyl]piperidin-3- yl}methoxy)pyridine	396.1833 found, 396.1830 required.
1-36		3-chloro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6- methyl-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol- 2-yl)benzoyl]piperidin-3- yl}methoxy)pyridine	412.1516 found, 412.1535 required.
1-37		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl- 1-[2-(1 <i>H</i> -pyrazol-1- yl)benzoyl]piperidin-3- yl}methoxy)pyridine	395.1881 found, 395.1878 required.
1-38		2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5- {[(5-fluoropyridin-2- yl)oxy]methyl}-2- methylpiperidin-1- yl)carbonyl]-3-phenylpyridine	406.1924 found, 406.1925 required.
1-39		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl- 1-[(4-phenylpyridin-3- yl)carbonyl]piperidin-3- yl}methoxy)pyridine	406.1931 found, 406.1925 required.

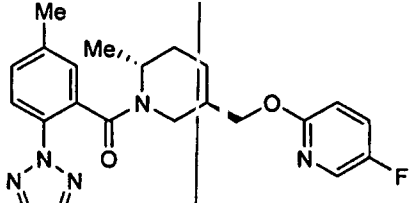
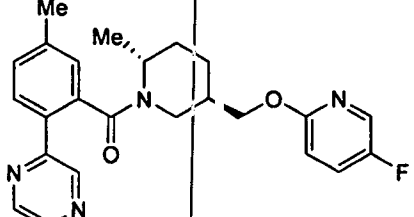
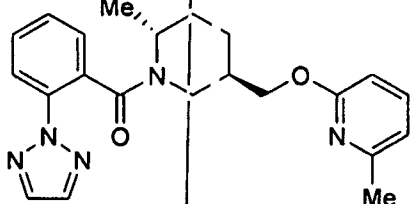
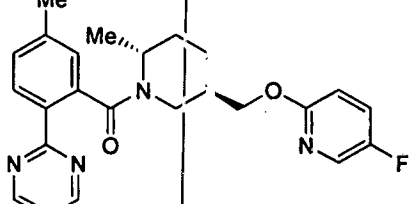
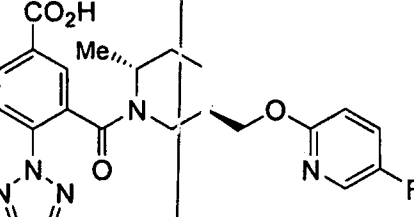
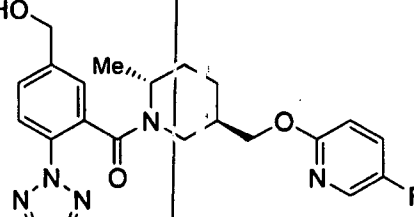
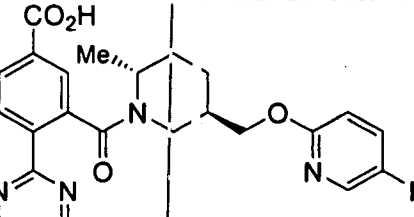
<u>1-40</u>		3-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-({[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-2-phenylpyridine	406.1936 found, 406.1925 required.
<u>1-41</u>		2-chloro-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	412.1552 found, 412.1535 required.
<u>1-42</u>		2-bromo-5-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	456.1039 found, 456.1030 required.
<u>1-43</u>		2-chloro-4-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-methyl-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine	412.1553 found, 412.1535 required.

TABLE 2

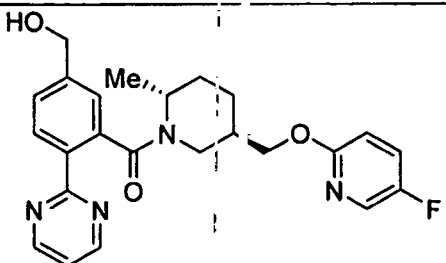
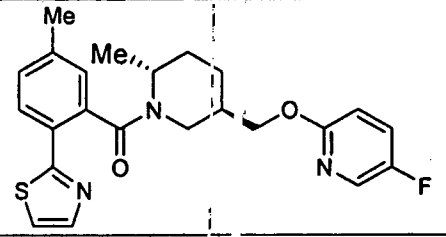
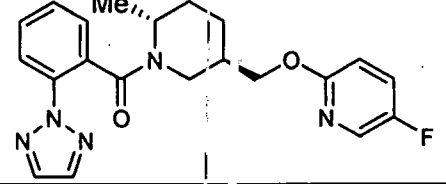
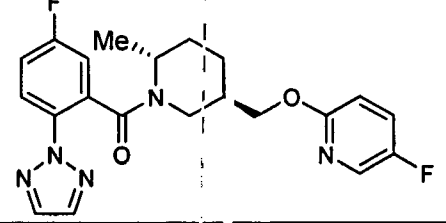
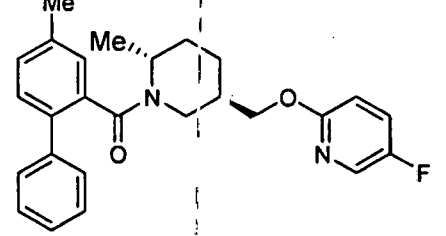
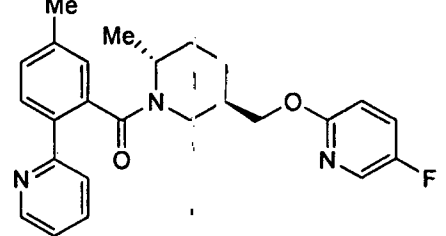
Table 2 shows representative data for the compounds of the Examples as orexin receptor OX1R and/or OX2R antagonists as determined by the foregoing assays.

Cmpd	Structure	OX1R K _i (nM)	OX2R K _i (nM)
<u>2-1</u>		96	29

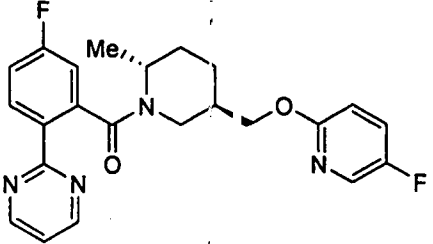
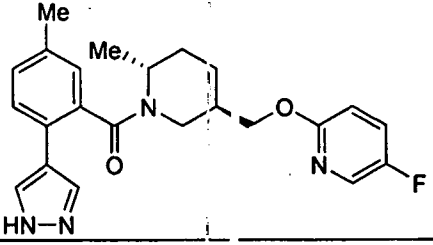
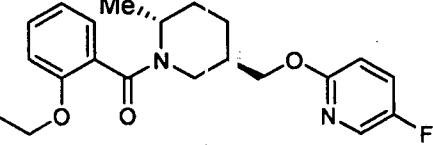
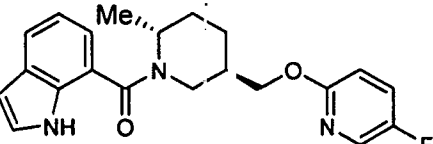
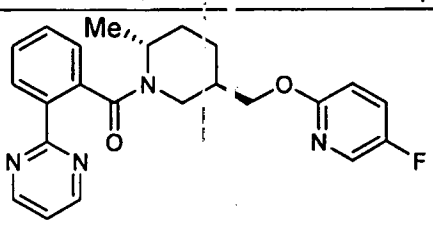
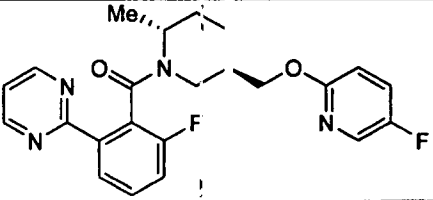
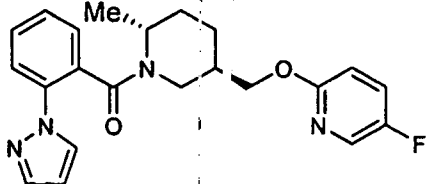
74

<u>A-9</u>		1.0	0.24
<u>B-3</u>		3.3	0.54
<u>C-4</u>		22	0.67
<u>E-5</u>		2.9	0.31
<u>F-4</u>		260	410
<u>G-1</u>		14	1.7
<u>H-4</u>		84	37

25

<u>1-7</u>		30	2.0
<u>1-1</u>		1.8	0.24
<u>1-4</u>		12	0.37
<u>1-8</u>		6.8	0.50
<u>1-10</u>		0.71	0.08
<u>1-15</u>		3.2	0.35

26

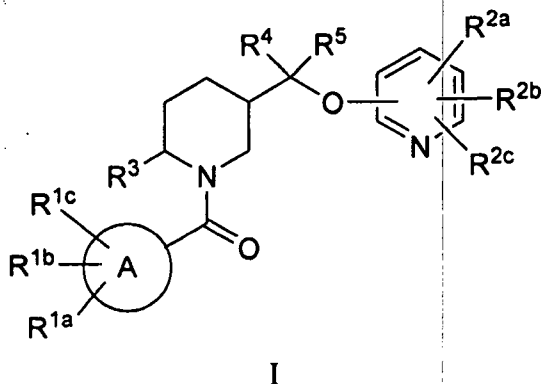
<u>1-19</u>		10	0.53
<u>1-21</u>		7.1	0.48
<u>1-24</u>		36	1.7
<u>1-27</u>		75	10
<u>1-28</u>		17	0.67
<u>1-34</u>		8.2	0.68
<u>1-37</u>		55	1.5

<u>1-38</u>		86	1.9
<u>1-42</u>		64	3.8
<u>1-43</u>		140	22

While the invention has been described and illustrated with reference to certain particular embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that various adaptations, changes, modifications, substitutions, deletions, or additions of procedures and protocols may be made without departing from the spirit and scope of the invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the formula I:



wherein:

A is selected from the group consisting of phenyl, naphthyl and heteroaryl;

R1a, R1b and R1c may be absent if the valency of A¹ does not permit such substitution and are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) $-(C=O)_m-O_n-C_{1-6}alkyl$, where m is 0 or 1, n is 0 or 1 (wherein if m is 0 or n is 0, a bond is present) and where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (5) $-(C=O)_m-O_n-C_{3-6}cycloalkyl$, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (6) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkenyl$, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (7) $-(C=O)_m-C_{2-4}alkynyl$, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -phenyl or $-(C=O)_m-O_n$ -naphthyl, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, wherein R¹⁰ and R¹¹ are independently selected from the group consisting of:

- (a) hydrogen,
- (b) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- (c) C₃₋₆alkenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- (d) C₃₋₆alkynyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- (e) C₃₋₆cycloalkyl which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- (f) phenyl, which is unsubstituted or substituted with R¹³, and
- (g) heterocycle, which is unsubstituted or substituted with R¹³,
- (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (12) -S(O)_q-R¹², where q is 0, 1 or 2 and where R¹² is selected from the definitions of R¹⁰ and R¹¹,
- (13) -CO₂H,
- (14) -CN, and
- (15) -NO₂;

R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) -(C=O)_m-O_n-C₁₋₆alkyl, where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (5) -(C=O)_m-O_n-C₃₋₆cycloalkyl, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (6) -(C=O)_m-C₂₋₄alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (7) -(C=O)_m-C₂₋₄alkynyl, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (8) -(C=O)_m-O_n-phenyl or -(C=O)_m-O_n-naphthyl, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (9) -(C=O)_m-O_n-heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³,
- (10) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹,
- (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (12) -S(O)_q-R¹²,
- (13) -CO₂H,
- (14) -CN, and

89

(15) -NO₂;

R³ is hydrogen, C₁-6alkyl or C₃-6cycloalkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³;

R⁴ and R⁵ are independently selected from hydrogen and C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³, or R⁴ and R⁵ may be joined together to form a C₃-6cycloalkyl with the carbon atom to which they are attached, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹³;

R¹³ is selected from the group consisting of:

- (1) halogen,
- (2) hydroxyl,
- (3) -(C=O)_m-O_n-C₁-6alkyl, where the alkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (4) -O_n-(C₁-3)perfluoroalkyl,
- (5) -(C=O)_m-O_n-C₃-6cycloalkyl, where the cycloalkyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (6) -(C=O)_m-C₂-4alkenyl, where the alkenyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (7) -(C=O)_m-C₂-4alkynyl, where the alkynyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (8) -(C=O)_m-O_n-phenyl or -(C=O)_m-O_n-naphthyl, where the phenyl or naphthyl is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (9) -(C=O)_m-O_n-heterocycle, where the heterocycle is unsubstituted or substituted with one or more substituents selected from R¹⁴,
- (10) -(C=O)_m-NR¹⁰R¹¹,
- (11) -S(O)₂-NR¹⁰R¹¹,
- (12) -S(O)_q-R¹²,
- (13) -CO₂H,
- (14) -CN, and
- (15) -NO₂;

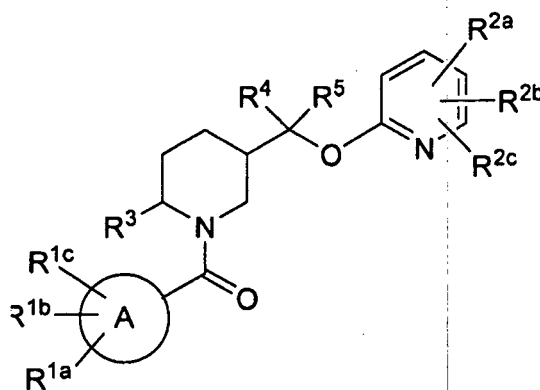
R¹⁴ is selected from the group consisting of:

81

- (1) hydroxyl,
- (2) halogen,
- (3) C₁-6alkyl,
- (4) -C₃-6cycloalkyl,
- (5) -O-C₁-6alkyl,
- (6) -O(C=O)-C₁-6alkyl,
- (7) -NH-C₁-6alkyl,
- (8) phenyl,
- (9) heterocycle,
- (10) -CO₂H, and
- (11) -CN;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

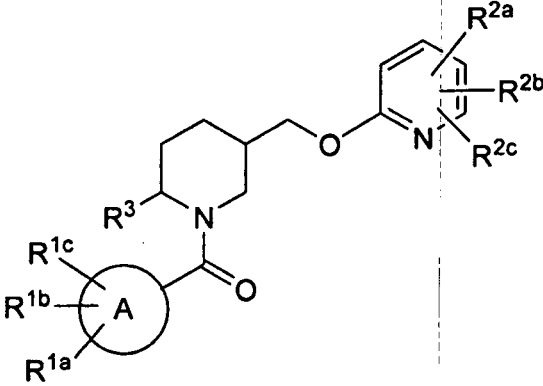
2. The compound of Claim 1 of the formula Ia:



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

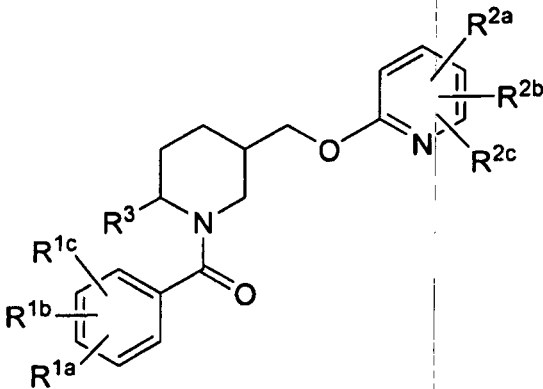
3. The compound of Claim 2 of the formula Ib:



Ib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

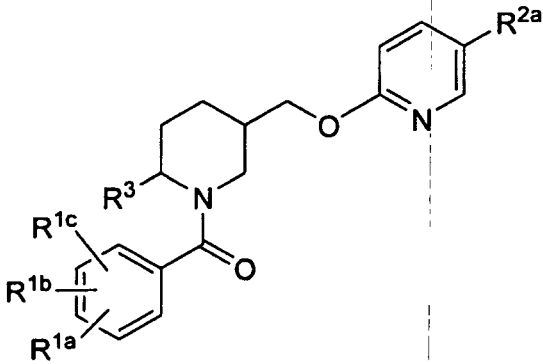
4. The compound of Claim 3 of the formula Ic:



Ic

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

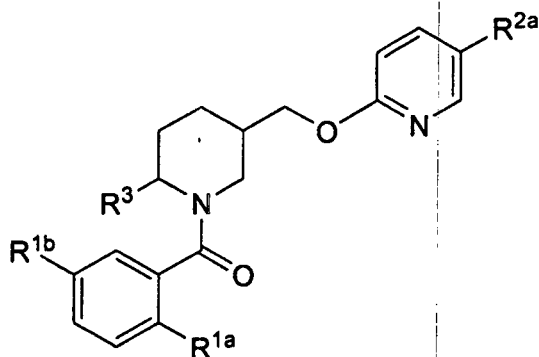
5. The compound of Claim 4 of the formula Id:



Id

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of Claim 5 of the formula Ie:



Ie

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound of Claim 1 wherein A¹ is phenyl.

8. The compound of Claim 1 wherein A¹ is heteroaryl.

9. The compound of Claim 1 wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, phenyl or naphthyl,
- (5) -O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- (6) heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from triazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, indolyl, pyridyl, and pyrimidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or -NO₂,
- (7) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or -NO₂,

- (8) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or -NO₂, and
- (9) -NH-C₁-6alkyl, or -N(C₁-6alkyl)(C₁-6alkyl), which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁-6alkyl, -O-C₁-6alkyl or -NO₂.

5

10. The compound of Claim 9 wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,
- (4) C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl or naphthyl,
- (5) -O-C₁-6alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- (6) heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from triazolyl, oxazolyl and pyrimidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or C₁-6alkyl, and
- (7) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or C₁-6alkyl.

10

15

20 11. The compound of Claim 10 wherein R^{1a}, R^{1b} and R^{1c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) chloro,
- (3) fluororo,
- (4) methyl,
- (5) triazolyl,
- (6) oxazolyl,
- (7) pyrimidinyl, and
- (8) phenyl.

25

30 12. The compound of Claim 1 wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) hydroxyl,

- (4) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl or naphthyl,
- (5) -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl or phenyl,
- 5 (6) heteroaryl, wherein heteroaryl is selected from pyrrolyl, imidazolyl, indolyl, pyridyl, and pyrimidinyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or-NO₂,
- (7) phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or-NO₂,
- 10 (8) -O-phenyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or-NO₂, and
- (9) -NH-C₁₋₆alkyl, or -N(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl), which is unsubstituted or substituted with halogen, hydroxyl, C₁₋₆alkyl, -O-C₁₋₆alkyl or-NO₂.

15 13. The compound of Claim 12 wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) halogen,
- (3) C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen,
- 20 (4) -O-C₁₋₆alkyl, which is unsubstituted or substituted with halogen, and
- (5) -NH-C₁₋₆alkyl, or -N(C₁₋₆alkyl)(C₁₋₆alkyl), which is unsubstituted or substituted with halogen.

25 14. The compound of Claim 13 wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) chloro,
- (3) fluoro,
- (4) bromo,
- 30 (5) methoxy,
- (6) t-butoxy,
- (7) difluoromethyl, and
- (8) trifluoromethyl.

gb

15. The compound of Claim 14 wherein R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are independently selected from the group consisting of:

- (1) hydrogen,
- (2) fluoro, and
- (3) trifluoromethyl.

16. The compound of Claim 1 wherein R³ is hydrogen, methyl or ethyl.

17. The compound of Claim 16 wherein R³ is methyl.

18. The compound of Claim 1 wherein R⁴ is hydrogen or C₁₋₆alkyl and R⁵ is hydrogen or C₁₋₆alkyl.

19. The compound of Claim 18 wherein R⁴ is hydrogen and R⁵ is hydrogen.

20. A compound which is selected from the group consisting of:

5-fluoro-2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;

5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;

5-fluoro-2-({(3S,6S)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;

5-fluoro-2-({(3R,6S)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;

5-fluoro-2-({(3S,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;

2-{2-[(5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-methylphenyl}pyrazine;

2-{2-[(2R,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-methylphenyl}pyrazine;

2-{2-[(2S,5S)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-methylphenyl}pyrazine;

- 2-{2-[[[(2R,5S)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-methylphenyl]pyrazine;
- 2-{2-[[[(2S,5R)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-methylphenyl]pyrazine;
- 5 2-methyl-6-({6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 2-methyl-6-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 2-methyl-6-({(3S,6S)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 10 2-methyl-6-({(3R,6S)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 2-methyl-6-({(3S,6R)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 15 2-{2-[(5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-methylphenyl]pyrimidine;
- 2-{2-[[[(2R,5R)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-methylphenyl]pyrimidine;
- 2-{2-[[[(2S,5S)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-methylphenyl]pyrimidine;
- 20 2-{2-[[[(2R,5S)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-methylphenyl]pyrimidine;
- 2-{2-[[[(2S,5R)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-methylphenyl]pyrimidine;
- 25 3-[(5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid;
- 3-[[[(2R,5R)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid;
- 3-[[[(2S,5S)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid;
- 30 3-[[[(2R,5S)-5-[[[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid;

- 3-(((2S,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoic acid;
- [3-[(5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol;
- 5 [3-(((2R,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol;
- [3-(((2S,5S)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol;
- [3-(((2R,5S)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol;
- 10 [3-(((2S,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanol;
- 3-[(5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-pyrimidin-2-ylbenzoic acid;
- 15 3-(((2R,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylbenzoic acid;
- 3-(((2S,5S)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylbenzoic acid;
- 3-(((2R,5S)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylbenzoic acid;
- 20 3-(((2S,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylbenzoic acid;
- {3-[(5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-4-pyrimidin-2-ylphenyl}methanol;
- 25 {3-(((2R,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylphenyl}methanol;
- {3-(((2S,5S)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylphenyl}methanol;
- {3-(((2R,5S)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylphenyl}methanol;
- 30 {3-(((2S,5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl)-4-pyrimidin-2-ylphenyl}methanol;
- 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-thiazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-thiazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 35

84

- 2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine;
- 2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)-5-(trifluoromethyl)pyridine;
- 5 2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 10 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[(2-methyl-5-phenyl-1,3-thiazol-4-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 15 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[(1-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[(1-methyl-4-phenyl-1H-pyrazol-3-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-oxazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 20 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-oxazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({1-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-1-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 25 2-({1-[5-chloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy)-5-fluoropyridine;
- 2-({(3R,6R)-1-[5-chloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy)-5-fluoropyridine;
- 30 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[(4-methylbiphenyl-2-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[(4-methylbiphenyl-2-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-chloro-2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;

- 5-chloro-2-((3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-4-methyl-2-((6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 5 5-fluoro-4-methyl-2-((3R,5R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 2-methyl-6-((6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 2-methyl-6-((3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 10 5-methyl-2-((6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 5-methyl-2-((3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 15 5-fluoro-2-[[6-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-2-ylbenzoyl)piperidin-3-yl]methoxy]pyridine;
- 5-fluoro-2-[[3R,6R)-6-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-2-ylbenzoyl)piperidin-3-yl]methoxy]pyridine;
- 5-fluoro-2-[[6-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-3-ylbenzoyl)piperidin-3-yl]methoxy]pyridine;
- 5-fluoro-2-[[3R,6R)-6-methyl-1-(5-methyl-2-pyridin-3-ylbenzoyl)piperidin-3-yl]methoxy]pyridine;
- 20 5-fluoro-2-([1-[2-(5-fluoropyridin-2-yl)-5-methylbenzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-((3R,6R)-1-[2-(5-fluoropyridin-2-yl)-5-methylbenzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 25 2-{4-chloro-2-[(5-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl)-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]phenyl}pyrimidine;
- 2-{4-chloro-2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]phenyl}pyrimidine;
- 2-{4-fluoro-2-[(5-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl)-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]phenyl}pyrimidine;
- 30 2-{4-fluoro-2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl]carbonyl]phenyl}pyrimidine;
- 5-fluoro-2-((6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-thiazol-4-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-((3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1,3-thiazol-4-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;
- 35

91

- 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
5 5-fluoro-2-({(6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-tetrazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(2H-tetrazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
5-fluoro-2-({6-methyl-1-[5-methyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
10 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[5-methyl-2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
2-{{1-(2-ethoxybenzoyl)-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy}-5-fluoropyridine;
2-{{(3R,6R)-1-(2-ethoxybenzoyl)-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy}-5-fluoropyridine;
15 2-{{1-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy}-5-fluoropyridine;
2-{{(3R,6R)-1-(biphenyl-2-ylcarbonyl)-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy}-5-fluoropyridine;
5-fluoro-2-({6-methyl-1-[2-(2-phenylethyl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(2-phenylethyl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
7-[(5-{{(5-fluoropyridin-2-yl)oxy}methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1H-indole;
20 7-[(2R,5R)-5-{{(5-fluoropyridin-2-yl)oxy}methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1H-indole;
2-{{2-[(5-{{(5-fluoropyridin-2-yl)oxy}methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine;
2-{{2-[(2R,5R)-5-{{(5-fluoropyridin-2-yl)oxy}methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine;
25 3-methyl-2-({6-methyl-1-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
3-methyl-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
2-(2-{{2-methyl-5-{{6-(1,3-oxazol-2-yl)pyridin-2-yl}oxy}methyl}piperidin-1-yl}carbonyl}phenyl)pyrimidine;
30 2-(2-{{(2R,5R)-2-methyl-5-{{6-(1,3-oxazol-2-yl)pyridin-2-yl}oxy}methyl}piperidin-1-yl}carbonyl}phenyl)pyrimidine;
2-{{2-[(5-{{(6-isopropylpyridin-2-yl)oxy}methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine;

- 2-{2-[[((2R,5R)-5-{{[(6-isopropylpyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine;
- 4-{2-[(2-methyl-5-{{[(3-methylpyridin-2-yl)oxy]methyl}piperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}-1,3-thiazol-2-amine;
- 5 4-{2-[[((2R,5R)-2-methyl-5-{{[(3-methylpyridin-2-yl)oxy]methyl}piperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}-1,3-thiazol-2-amine;
- 5-fluoro-2-({1-[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-1-[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]-6-methylpiperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 10 2-{3-fluoro-2-[(5-{{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine;
- 2-{3-fluoro-2-[[((2R,5R)-5-{{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]phenyl}pyrimidine;
- 15 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 3-chloro-2-({6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 3-chloro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 20 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 2-[(5-{{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-3-phenylpyridine;
- 2-[[((2R,5R)-5-{{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-3-phenylpyridine;
- 25 5-fluoro-2-({6-methyl-1-[(4-phenylpyridin-3-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-methyl-1-[(4-phenylpyridin-3-yl)carbonyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 3-[(5-{{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-2-phenylpyridine;
- 30 3-[[((2R,5R)-5-{{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2-methylpiperidin-1-yl)carbonyl]-2-phenylpyridine;
- 2-chloro-3-({6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 2-chloro-3-({(3R,6R)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;
- 35 2-bromo-5-({6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl}methoxy)pyridine;

qfB

2-bromo-5-((3R,6R)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine;

2-chloro-4-((6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-yl)methoxy)pyridine

2-chloro-4-((3R,6R)-6-methyl-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoyl]piperidin-3-

5 yl)methoxy)pyridine

or a stereoisomer thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of a stereoisomer thereof.

10 21. A pharmaceutical composition which comprises an inert carrier and a compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in medicine.

15 23. Use of a compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a sleep disorder.

20 24. A method for enhancing the quality of sleep in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 25. A method for treating insomnia in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A method for treating or controlling obesity in a mammalian patient in need thereof which comprises administering to the patient a therapeutically effective amount of the compound of Claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

al

TÍTULO DE LA INVENCIÓN

ANTAGONISTAS PIRIDIL PIPERIDINA DEL RECEPTOR DE OREXINA

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

5 Las orexinas (hipocretinas) comprenden dos neuropéptidos producidos en el hipotálamo: la orexina A (OX-A) (un péptido de 33 aminoácidos) y la orexina B (OX-B) (un péptido de 28 aminoácidos) (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Se observa que las orexinas estimulan el consumo de alimento en ratas sugiriendo un papel fisiológico de estos péptidos como mediadores en el mecanismo central de
10 retorno que regula el comportamiento alimentario (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia abriendo potencialmente nuevos enfoques terapéuticos para pacientes narcolépticos o insomnes (Chemelli R. M. et al., Cell, 1999, 98, 437-451). También se ha indicado que las orexinas desempeñan un papel en la excitación, recompensa, aprendizaje y
15 memoria (Harris, et al., Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571-577). Se han clonado y caracterizado dos receptores de orexina en mamíferos. Los mismos pertenecen a la súper familia de receptores acoplados a proteína G (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585): el receptor de orexina 1 (OX1 u OX1R) es selectivo para OX-A y el receptor de orexina 2 (OX2 u OX2R) es capaz de unirse a OX-A tan bien como a
20 OX-B. Las acciones fisiológicas en las que se presume que participan las orexinas se piensa que se expresan a través de uno o ambos receptores de OX 1 y receptor de OX 2 como los dos subtipos de receptores de orexina.

Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patologías tales como depresión;
25 ansiedad; adicciones; trastorno obsesivo compulsivo; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis por ansiedad; trastorno distímico; trastorno del comportamiento; trastorno del estado de ánimo; disfunción sexual; psicodisfunción sexual; trastorno del sexo; esquizofrenia; depresión maníaca; delirio; demencia; retardo mental grave y disquinesias tales como Enfermedad de Huntington y Síndrome de Tourette;
30 trastornos alimentarios tales como anorexia, bulimia, caquexia y obesidad; comportamientos alimentarios adictivos; comportamientos alimentarios de ingesta compulsiva/purga; enfermedades cardiovasculares; diabetes; trastornos del apetito/gusto; emesis, vómitos, náuseas; asma; cáncer; Enfermedad de Parkinson; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma;
35 hiperprolactinemia; tumor/adenoma de la hipófisis; enfermedades hipotalámicas;

enfermedad inflamatoria del intestino; disquinesia gástrica; úlceras gástricas;
 síndrome de Froehlich; enfermedad de la adenohipófisis; enfermedad de la
 hipófisis; hipofunción de la adenohipófisis; hiperfunción de la adenohipófisis;
 hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea
 5 funcional o psicogénica; hipopituitarismo; hipotiroidismo hipotalámico; disfunción
 hipotalámica-adrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de
 deficiencia de la hormona del crecimiento; deficiencia del crecimiento idiopática;
 enanismo; gigantismo; acromegalia; ritmos biológico y circadiano alterados;
 10 alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos
 neurológicos, dolor neuropático y síndrome de las piernas inquietas; enfermedades
 cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión;
 hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de
 miocardio; apoplejía isquémica o hemorrágica; hemorragia subaracnoidea; úlceras;
 alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad
 15 renal; tolerancia alterada a la glucosa; migrañas; hiperalgesia; dolor; sensibilidad al
 dolor potenciada o exagerada tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor
 agudo; dolor por quemadura; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de
 espalda; síndrome de dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesión
 deportiva; dolor relacionado con infección, por ejemplo VIH, dolor posterior a
 20 quimioterapia; dolor posterior a apoplejía; dolor post-operatorio; neuralgia; emesis,
 náuseas, vómitos; afecciones asociadas con dolor visceral tales como síndrome del
 intestino irritable y angina; migraña; incontinencia de vejiga urinaria, por ejemplo,
 incontinencia de urgencia; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos;
 trastornos del sueño; apnea del sueño; narcolepsia; insomnio; parasomnia;
 25 síndrome de desacomodación horaria y trastornos neurodegenerativos que incluyen
 entidades nosológicas tales como complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-
 amiotrofia; degeneración pálido-ponto-nigral; epilepsia; trastorno de ataques y otras
 enfermedades relacionadas con disfunción general del sistema de orexina.

30 Ciertos antagonistas del receptor de orexina se describen en las
 publicaciones de patente PCT WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO
 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, WO 01/85693, WO 01/96302, WO
 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, WO 2002/089800, WO
 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, WO
 2003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO
 35 2003/051873, WO 2004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO

gb

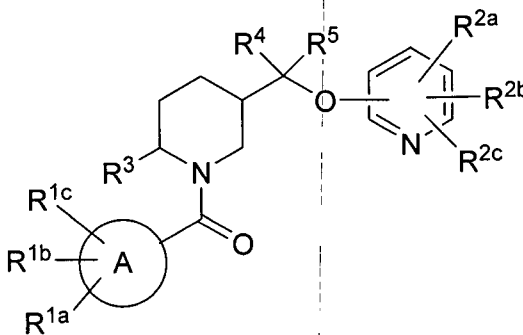
2004/041807, WO 2004/041816, WO 2004/052876, WO 2004/083218, WO
 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, WO 2005/075458,
 WO2005/118448, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, WO
 2007/019234, WO 2007/025069, WO 2007/061763, WO 2007/116374, WO
 5 2007/122591, WO 2007/126934, WO 2007/126935, WO 2008/008517, WO
 2008/008518, WO 2008/008551, WO 2008/020405, WO 2008/026149, WO
 2008/038251

RESUMEN DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a compuestos de piridil piperidina que son
 antagonistas de receptores de orexina y que son útiles en el tratamiento o
 prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos y enfermedades en que están
 implicados los receptores de orexina. La invención también se refiere a
 composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y el uso de estos
 15 compuestos / composiciones en la prevención o tratamiento de tales enfermedades
 en las que están implicados los receptores de orexina.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



20

en la que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo;

25 R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} pueden estar ausentes si la valencia de A¹ no permite dicha
 sustitución; se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,

- (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 (donde si m es 0 o n es 0, está presente un enlace) y donde el alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 5 (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 10 (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo C_{2-4} , donde el alquinilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 15 (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:
- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- 20 (c) alquenilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- (d) alquinilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- (e) cicloalquilo C_{3-6} que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- (f) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por R^{13} , y
- (g) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- 25 (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$, donde q es 0, 1 ó 2 y donde R^{12} se selecciona entre las definiciones de R^{10} y R^{11} ,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$, y
- 30 (15) $-NO_2$;

R^{2a} , R^{2b} y F^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- 35 (3) hidroxilo,

- (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 5 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo C_{2-4} , donde el alquinilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- 10 (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- 15 (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$, y
- (15) $-NO_2$;

20

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido, por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ;

25

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} , o R^4 y R^5 pueden unirse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} con el átomo de carbono al que están unidos, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ;

30

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- (3) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 35 (4) $-O_n$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}),

- 5 (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo C_{2-4} , donde el alquinilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 10 (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
- 15 (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$, y
- (15) $-NO_2$;

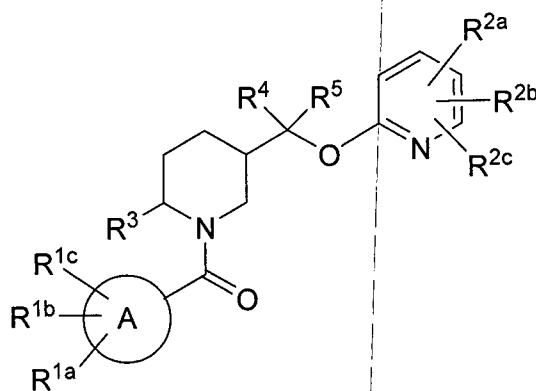
R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 (1) hidroxilo,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C_{1-6} ,
- (4) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
- 25 (6) -O(C=O)-alquilo C_{1-6} ,
- (7) -NH-alquilo C_{1-6} ,
- (8) fenilo,
- (9) heterociclo,
- (10) $-CO_2H$, y
- 30 (11) $-CN$;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula la:

100

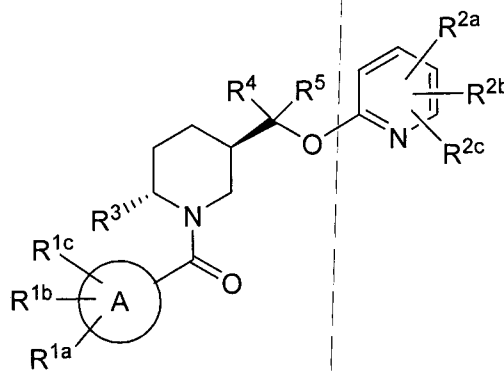


Ia

donde A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ y R⁵ se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

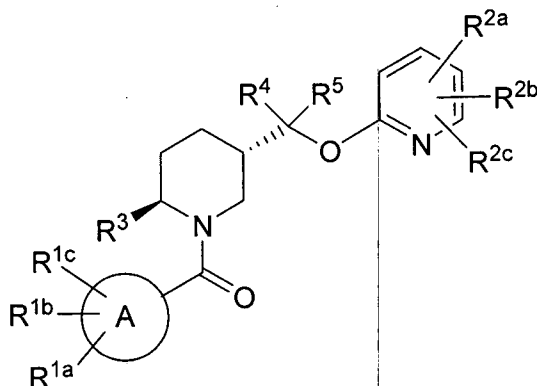
Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ia':



Ia''

10 donde A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ y R⁵ se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

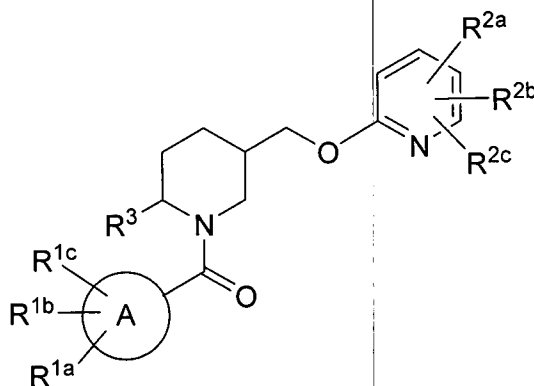
Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ia'':



1a''

donde A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ y R⁵ se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

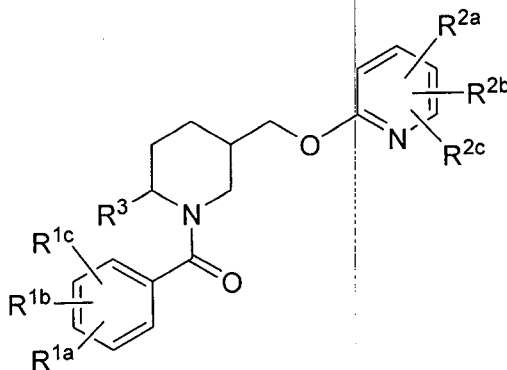
- 5 Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula 1b:



1b

donde A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R³ se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

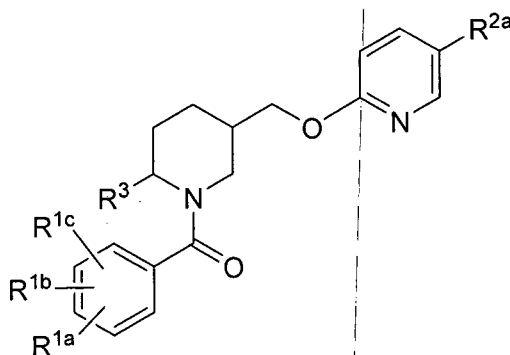
- 10 Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula 1c:



1c

donde A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R³ se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

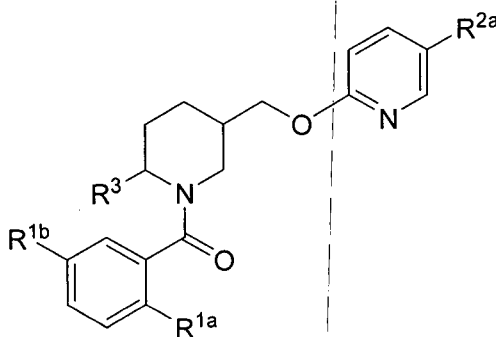
Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Id:



Id

donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a} y R³ se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula Ie:

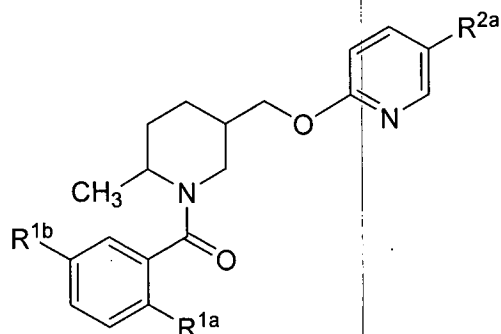


Ie

donde R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R³ se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula If:

103



If

donde R^{1a} , R^{1b} y R^{2a} se definen en este documento; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A^1 es fenilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A^1 es heteroarilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A^1 es pirazolilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A^1 es tiazolilo.

10 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- 15 (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, fenilo o naptilo,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (6) heteroarilo, donde el heteroarilo se selecciona entre triazolilo, oxazolilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está
20 sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $-NO_2$,
- (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $-NO_2$,
- 25 (8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $-NO_2$, y
- (9) -NH-alquilo C_{1-6} , o -N(alquil C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $-NO_2$.

109

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- 5 (3) hidroxilo,
- (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo o naptilo,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo,
- 10 (6) heteroarilo, donde el heteroarilo se selecciona entre triazolilo, oxazolilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , y
- (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} .

15 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C_{1-6} ,
- 20 (4) triazolilo,
- (5) oxazolilo,
- (6) pirimidinilo, y
- (7) fenilo.

25 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) cloro,
- (3) fluroro,
- (4) metilo,
- 30 (5) triazolilo,
- (6) oxazolilo,
- (7) pirimidinilo, y
- (8) fenilo.

35 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo o naptilo,
- 10
- (5) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (6) heteroarilo, donde el heteroarilo se selecciona entre pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂, y
- 15
- (9) -NH-alquilo C₁₋₆, o -N(alquil C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 20
- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (5) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo, y
- 25
- (6) -NH-alquilo C₁₋₆, o -N(alquil C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), que está sin sustituir o sustituido por halógeno.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 30
- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno,
- (4) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, y
- 35
- (5) -NH-alquilo C₁₋₆, o -N(alquil C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), que está sin sustituir o sustituido por halógeno.

106

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) cloro,
 - (3) flúor,
 - (4) bromo,
 - (5) metoxi,
 - (6) t-butoxi,
 - (7) difluorometilo, y
 - 10 (8) trifluorometilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) flúor, y
 - (3) trifluorometilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} . Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es distinto de hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es alquilo C_{1-6} .
20 C_6 . Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es cicloalquilo C_{3-6} . Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es metilo o etilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 está en la configuración *trans* en el anillo de
25 piperidina con respecto al sustituyente piridiloximetilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 está en la configuración *cis* en el anillo de piperidina con respecto al sustituyente piridiloximetilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 está en la configuración *R* en el anillo de piperidina. Una realización de la presente invención
30 incluye compuestos en los que el sustituyente de la posición 6 del anillo de piperidina está en la configuración *R*. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que el grupo piridiloximetilo está en la configuración *R* en el anillo de piperidina. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que el sustituyente de la posición 3 del anillo de piperidina está en la
35 configuración *R*.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} . Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es hidrógeno o metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} . Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^5 es hidrógeno o metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^5 es hidrógeno.

Realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos objeto de los Ejemplos de este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden encontrarse en forma de "estereoisómeros" incluyendo racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden estar presentes centros asimétricos adicionales dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes de la molécula. Cada uno de estos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y todos los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados pretenden incluirse dentro del alcance de esta invención. La presente invención pretende comprender todas las formas isoméricas de estos compuestos. Cuando se representan enlaces al átomo quiral en forma de líneas rectas en las Fórmulas de la invención, se entiende que se incluyen dentro de la Fórmula las configuraciones (R) y (S) del carbono quiral, y por lo tanto los enantiómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin estereoquímica específica. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un centro quiral, el término "estereoisómero" incluye enantiómeros y mezclas de enantiómeros, tal como la mezcla específica 50:50 denominada mezcla racémica.

La síntesis independiente de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden conseguirse como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología descrita en este documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de

108

productos cristalinos o intermedios cristalinos que se obtienen, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos pueden separarse para aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. Normalmente, la reacción de acoplamiento es la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puros. Los derivados diastereoméricos pueden convertirse después en los enantiómeros puros por escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también puede separarse directamente por métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, cuyos métodos son bien conocidos en la técnica. Como alternativa, puede obtenerse cualquier enantiómero de un compuesto por síntesis estereoselectiva usando materiales de partida o reactivos puros de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Como se aprecia por los especialistas en la técnica, halógeno o halo como se usa en este documento pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo. Análogamente, C₁₋₆, como en alquilo C₁₋₆ se define para identificar que el grupo tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificado, de tal forma que alquilo C₁₋₈ incluye específicamente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo que está diseñado para sustituirse independientemente con sustituyentes puede sustituirse independientemente con múltiples números de tales sustituyentes. El término "heterociclo" como se usa en este documento incluye tanto restos heterocíclicos insaturados como saturados, donde los restos heterocíclicos insaturados (es decir, "heteroarilo") incluyen benzoimidazolilo, bencimidazolonoilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazepina, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazirilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolnilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y N-óxidos de los mismos, y donde los restos

1001

heterocíclicos saturados incluyen azetidínico, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínico, piperazínico, piperidínico, piridin-2-onilo, pirrolidínico, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo y tetrahidrotienilo y N-óxidos de los mismos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases orgánicas e inorgánicas y ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganeso, potasio, sodio, cinc y similares. Las realizaciones particulares incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Pueden existir sales en la forma sólida en más de una estructura cristalina y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales obtenidas a partir de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se dan de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletileno-diamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden prepararse sales a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Las realizaciones particulares incluyen ácido cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se usa en este documento, las referencias a los compuestos de Fórmula I también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

El uso de los compuestos que se describen en los Ejemplos y en este documento es ilustrativo de la invención. Los compuestos específicos en la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos que se describen en los siguientes Ejemplos y sales

110

farmacéuticamente aceptables de los mismos y enantiómeros individuales o diastereómeros de los mismos.

Los compuestos objeto son útiles en un método para antagonizar la actividad de receptor de orexina en un paciente tal como un mamífero que necesita tal inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se refiere al uso de los compuestos descritos en este documento como antagonistas de actividad de receptor de orexina. Además de primates, especialmente seres humanos, se puede tratar una diversidad de mamíferos diferentes de acuerdo con el método de la presente invención. La presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina. La presente invención se refiere además a un uso de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para antagonizar la actividad del receptor de orexina o tratar los trastornos y enfermedades indicados en este documento en seres humanos y animales.

El sujeto tratado en los presentes métodos generalmente es un mamífero, tal como un ser humano, masculino o femenino. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que está buscando el investigador, veterinario, médico u otro asistente sanitario. Se reconoce que un especialista en la técnica puede influir en los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente aquejado actualmente con los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente aquejado con los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usa en la presente memoria, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o parada de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en este documento, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que tiene predisposición a tal enfermedad o trastorno. Las expresiones "administración de" y o "administrar un" compuesto se debe entender que se refieren a proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que necesita el mismo.

El término "composición" como se usa en este documento tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produzca, directamente o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Tal término en relación con la composición farmacéutica, tiene por objeto abarcar un producto que comprenda el ingrediente o los ingredientes activos y el ingrediente o los ingredientes inertes que forman el transportador, así como cualquier producto que se produzca, directamente o indirectamente, a partir de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera dos o más de los ingredientes o a partir de la disociación de uno o más de los ingredientes o a partir de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un transportador farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a que el transportador, diluyente o excipiente tiene que ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor del mismo.

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como antagonistas de receptor de orexina OX1R y/o OX2R se puede determinar fácilmente sin experimentación excesiva mediante metodología conocida en la técnica, que incluye el "FLIPR Ca^{2+} Flux Assay" (Okumura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 280:976-981, 2001). En un experimento típico, la actividad antagonista de receptor de OX1 y OX2 de los compuestos de la presente invención se determinó de acuerdo con el siguiente método experimental. Para mediciones de calcio intracelular, células de ovario de hámster Chino (CHO) que expresaban el receptor de orexina 1 de rata o el receptor de orexina 2 humano, se cultivan en DMEM modificado de Iscove que contiene L-glutamina 2 mM, 0,5 g/ml de G418, suplemento de hipoxantina-timidina al 1%, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomina y suero fetal bovino (FCS) inactivado con calor al 10%. Las células se siembran a 20,000 células/pocillo en placas estériles de fondo transparente de 384 pocillos negras Becton-Dickinson recubiertas con poli-D-lisina. Todos los reactivos eran de GIBCO-Invitrogen Corp. Las placas sembradas se incuban durante una noche a 37°C y CO_2 al 5%. Se prepara orexina-A humana Ala-6,12 como el agonista como una solución madre 1 mM en albúmina sérica bovina (BSA) al 1% y se diluye en tampón de ensayo (HBSS que contiene HEPES 20 mM, BSA al

0,1% y probenecid 2,5 mM, pH 7,4) para uso en el ensayo a una concentración final de 70 pM. Los compuestos de ensayo se preparan como solución madre 10 mM en DMSO, después se diluyen en placas de 384 pocillos, en primer lugar en DMSO, después en tampón de ensayo. El día del ensayo, las células se lavan 3 veces con 100 μ l de tampón de ensayo y después se incuban durante 60 min (37°C, CO₂ al 5%) en 60 μ l de tampón de ensayo que contiene éster de Fluo-4AM 1 μ M, ácido plurónico al 0,02% y BSA al 1%. Después, la solución de carga de colorante se aspira y las células se lavan 3 veces con 100 μ l de tampón de ensayo. Se dejan 30 μ l del mismo tampón en cada pocillo. Dentro del Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices), los compuestos de ensayo se añaden a la placa en un volumen de 25 μ l, se incuban durante 5 min y finalmente se añaden 25 μ l de agonista. La fluorescencia se mide para cada pocillo en intervalos de 1 segundo durante 5 minutos y la altura de cada pico de fluorescencia se compara con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A Ala-6,12 70 pM con tampón en lugar de antagonista. Para cada antagonista, se determina el valor de CI₅₀ (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta al agonista). Como alternativa, se puede evaluar la potencia del compuesto mediante un ensayo de unión a radioligando (descrito en Bergman et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 1425 - 1430) en el que la constante de inhibición (K_i) se determina en membranas preparadas a partir de células CHO que expresan el receptor OX1 u OX2. La actividad antagonista intrínseca del receptor de orexina de un compuesto que se puede usar en la presente invención se puede determinar mediante estos ensayos.

En particular, los compuestos de los siguientes ejemplos tuvieron actividad antagonizando el receptor de orexina 1 de rata y/o el receptor de orexina 2 humano en los ensayos mencionados anteriormente, generalmente con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 50 nM. Muchos de los compuestos dentro de la presente invención tuvieron actividad antagonizando el receptor de orexina 1 de rata y/o el receptor de orexina 2 humano en los ensayos mencionados anteriormente con una CI₅₀ de menos de aproximadamente 100 nM. Los compuestos de la presente invención también tienen actividad en el ensayo de unión a radioligando, generalmente con una K_i < 100 nM frente al receptor de orexina 1 y/o de orexina 2. En la Tabla 2 se proporcionan datos adicionales. Un resultado de este tipo es indicativo de la actividad intrínseca de los compuestos en uso como antagonistas del receptor de orexina 1 y/o el receptor de orexina 2. La presente invención

112

también incluye compuestos dentro del alcance genérico de la invención que poseen actividad como agonistas del receptor de orexina 1 y/o el receptor de orexina 2. Con respecto a otros compuestos piperidina, los presentes compuestos muestran propiedades inesperadas, tales como con respecto a potencia
5 aumentada, biodisponibilidad oral, estabilidad metabólica y/o selectividad. Por ejemplo, con respecto a compuestos que poseen un anillo piperidina no sustituido, los presentes compuestos en los que R^3 está sustituido tal como por alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} poseen de forma inesperada una mayor potencia en el receptor de orexina 1 y/o el receptor de orexina 2.

10 Los receptores de orexina han estado implicados en una amplia variedad de funciones biológicas. Esto ha sugerido un papel potencial de estos receptores en una diversidad de procesos patológicos en seres humanos u otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una diversidad de trastornos neurológicos y
15 psiquiátricos asociados con receptores de orexina, que incluyen una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos del sueño, alteraciones del sueño, que incluyen potenciar la calidad del sueño, mejorar la calidad del sueño, aumentar la eficacia del sueño, aumentar el mantenimiento del sueño; aumentar el valor que se calcula a partir del tiempo que duerme un sujeto dividido entre el
20 tiempo durante el que un sujeto intenta dormirse; mejorar el inicio del sueño; disminuir la latencia o el comienzo del sueño (el tiempo que requiere quedarse dormido); disminuir dificultades para quedarse dormido; aumentar la continuidad del sueño; disminuir el número de veces que se despierta durante el sueño; disminuir las caminatas intermitentes durante el sueño; disminuir excitaciones nocturnas;
25 disminuir el tiempo que se pasa despierto a continuación de la aparición inicial del sueño; aumentar la cantidad total de sueño; reducir la fragmentación del sueño; alterar el tiempo, la frecuencia o duración de periodos de sueño REM; alterar el tiempo, la frecuencia o duración de periodos de sueño de onda lenta (es decir, pasos 3 ó 4); aumentar la cantidad y porcentaje de sueño de paso 2; promover
30 sueño de onda lenta; potenciar actividad EEG-delta durante el sueño; disminuir excitaciones nocturnas, especialmente despertar matinal precoz; aumentar el estado de alerta durante el día; reducir el adormecimiento durante el día; tratar o reducir la somnolencia excesiva durante el día; aumentar la satisfacción con la intensidad del sueño; aumentar el mantenimiento del sueño; insomnio idiopático;
35 problemas del sueño; insomnio, hipersomnia, hipersomnia idiopática, hipersomnia

113

repetitiva, hipersomnia intrínseca, narcolepsia, sueño interrumpido, apnea del sueño, desvelo, mioclono nocturno, interrupciones del sueño REM, desacomodación horaria, alteraciones del sueño de trabajadores por turnos, disomnias, terrores nocturnos, insomnio asociado con depresión, trastornos emocionales/del estado de ánimo, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo, así como sonambulismo y enuresis y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; ocaso del Alzheimer; afecciones asociadas con el ritmo circadiano así como trastornos mentales y físicos asociados con desplazamientos a través de zonas horarias y con programas de trabajo con turnos rotativos, afecciones debidas a fármacos que causen reducciones en sueño REM como un efecto secundario; fibromialgia; síndromes que se manifiestan por sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño que se asocia con alteraciones respiratorias durante el sueño; afecciones que se producen a partir de una calidad disminuida del sueño; aumentar el aprendizaje; aumentar la memoria; aumentar la retención de memoria; trastornos alimentarios asociados con ingesta de alimentos excesiva y complicaciones asociadas con los mismos, trastornos alimentarios compulsivos, obesidad (debida a cualquier causa, genética o ambiental), trastornos relacionados con obesidad que incluyen comida excesiva y bulimia nerviosa, hipertensión, diabetes, concentraciones de insulina elevadas en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer endometrial, mamario, prostático y de colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, coleditiasis, cálculos biliares, cardiopatía, ritmo cardíaco anormal y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, muerte súbita, apoplejía, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, el Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos que carecen de GH, variantes normales de talla baja, síndrome de Turner y otras afecciones patológicas que muestran actividad metabólica reducida o una disminución en consumo de energía de reposo como un porcentaje de masa libre de grasa total, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda, síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, anormalidades de las hormonas reproductivas, disfunción sexual y reproductiva, tal como fertilidad alterada, infertilidad, hipogonadismo en machos e hirsutismo en hembras, defectos fetales asociados con obesidad maternal, trastornos de la motilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastroesofágico relacionado con obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de obesidad-hipoventilación (síndrome de Pickwick), dificultad para respirar, trastornos

114

cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricaemia, dolor de la región lumbar, enfermedad de vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, riesgo anestésico aumentado, reducir el riesgo de consecuencias secundarias de obesidad, tal como reducir el

5 riesgo de hipertrofia ventricular izquierda; enfermedades o trastornos en los que ocurre actividad oscilatoria anormal en el cerebro, que incluyen depresión, migraña, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis y esquizofrenia, así como enfermedades o trastornos en los que existe acoplamiento de actividad anormal, particularmente a través del tálamo; potenciar la función cognitiva; potenciar la

10 memoria; aumentar la retención de memoria; aumentar la respuesta inmune; aumentar la función inmune; sofocos; sudoración nocturna; prolongar el margen de vida; esquizofrenia; trastornos relacionados con los músculos que están controlados por los ritmos de excitación/relajación impuestos por el sistema nervioso tales como ritmo cardíaco y otros trastornos del sistema cardiovascular; afecciones

15 relacionadas con la proliferación de células tales como vasodilatación o vasoconstricción y presión sanguínea; cáncer; arritmia cardíaca; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; afecciones del sistema genital/urinario; trastornos de función sexual y fertilidad; capacidad de función renal; sensibilidad a anestésicos; trastornos del estado de ánimo, tales como depresión o más

20 particularmente trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos graves de episodios únicos o recurrentes y trastornos distímicos o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, trastornos del estado de ánimo debido a una afección médica general y trastornos del estado de ánimo inducidos por estupefacientes; trastornos de ansiedad que incluyen

25 trastornos de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por estupefacientes y ansiedad debida a una afección médica general; trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales

30 como déficits cerebrales posteriores a revascularización quirúrgica cardíaca e injerto, apoplejía, apoplejía isquémica, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, parada cardíaca, daño neuronal hipoglucémico; Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis múltiple; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson

35 idiopática e inducida por fármaco; espasmos musculares y trastornos asociados con

1/5

- espasticidad muscular que incluyen tremores, epilepsia, convulsiones; trastornos cognitivos que incluyen demencia (asociados con enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal y otras afecciones médicas generales o abuso de estupefacientes); delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; esquizofrenia o psicosis que incluye esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno psicótico inducido por estupefacientes; trastornos relacionados con estupefacientes y comportamientos adictivos (que incluyen delirio inducido por estupefacientes, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, suministro adictivo, dependencia o abstinencia de sustancias que incluyen alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos de movimiento, que incluyen aquinesias y síndromes rígido-aquinéticos (que incluyen enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia sistémica múltiple, degeneración corticobasal, complejo de demencia parkinsonismo-ALS y calcificación de los ganglios basales), síndrome de fatiga crónica, fatiga, que incluye fatiga por Parkinson, fatiga por esclerosis múltiple, fatiga causada por un trastorno del sueño o un trastorno de ritmo circadiano, parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno neuroleptico, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia y disquinesias [que incluyen temblor (tal como temblor de reposo, temblor esencial, temblor postural y temblor de intención), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármaco y hemibalismo), mioclono (incluyendo mioclono generalizado y mioclono focal), tics (que incluyen tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), síndrome de las piernas inquietas y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármaco, distonía sintomática y distonía paroximal y

7/16

distonía focal tal como blefaroespasma, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre del escritor distónico y distonía hemipléjica); trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD); trastorno de conducta; migraña (incluyendo dolor de cabeza por migraña);
5 incontinencia urinaria; tolerancia a estupefacientes, abstinencia de estupefacientes (que incluyen, sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.); psicosis; esquizofrenia; ansiedad (que incluyen trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo); trastornos del estado de ánimo (que
10 incluyen depresión, manía, trastornos bipolares); neuralgia del trigémino; pérdida de audición; tinnitus; daño neuronal que incluye daño ocular; retinopatía; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor, que incluye estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor incurable, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor post-traumático, dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor por
15 movimiento repetitivo, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dolor neuropático, dolor post-traumático, neuralgia del trigémino, migraña y dolor de cabeza de migraña.

Por lo tanto, en realizaciones específicas la presente invención proporciona
20 métodos para: potenciar la calidad del sueño; aumentar el mantenimiento del sueño; aumentar el sueño REM; aumentar el sueño de paso 2; disminuir la fragmentación de patrones de sueño; tratar insomnio; potenciar la cognición; aumentar la retención de memoria; tratar o controlar la obesidad; tratar o controlar depresión; tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia, que incluye
25 epilepsia de ausencia; tratar o controlar dolor, que incluye dolor neuropático; tratar o controlar enfermedad de Parkinson; tratar o controlar psicosis; o tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de esquizofrenia, en un paciente mamífero que necesita del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

30 Los compuestos objeto además son útiles en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicadas en este documento. La dosificación de ingrediente activo en las composiciones de esta invención se puede variar, sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma
35 farmacéutica adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a pacientes

119

(animales y seres humanos) que necesitan tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. La dosificación seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de paciente a paciente dependiendo de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, las dietas especiales seguidas por un paciente, medicación concurrente y otros factores que los especialistas en la técnica reconocerán. Generalmente, se administran al paciente niveles de dosificación de entre 0,0001 y 10 mg/kg de peso corporal diariamente, por ejemplo, seres humanos y seres humanos mayores, para obtener antagonismo eficaz de receptores de orexina. El intervalo de dosificación generalmente será de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente por día que se pueden administrar en dosis únicas o múltiples. En una realización, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente por día; en otra realización de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente por día y en otra realización más de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente por día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una formulación farmacéutica sólida tal como comprendiendo de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo o comprendiendo de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación farmacéutica sólida que comprende aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se tiene que tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, tal como una o dos veces por día.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción de riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos puedan tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos sea más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Tal fármaco o fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada comúnmente a este efecto, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un

compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se contempla una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contenga tales fármacos diferentes y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más fármacos diferentes se administren en programas solapantes diferentes. También se contempla que cuando se usan junto con uno o más ingredientes activos diferentes, los compuestos de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis menores que cuando se usa cada uno por separado. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con un compuesto activo diferente, sino también con dos o más compuestos activos diferentes.

De forma análoga, se pueden usar compuestos de la presente invención en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción de riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Tales fármacos diferentes se pueden administrar por una vía y en una cantidad usada comúnmente a este efecto, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o más fármacos diferentes, se contempla una composición farmacéutica que contenga tales fármacos diferentes además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

La proporción en peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la proporción en peso del compuesto de la presente invención al otro agente generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, tal como aproximadamente de 200:1 a aproximadamente 1:200. Las

119

combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro el intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo. En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser anterior a, concurrente con o posterior a la administración de otro agente o agentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros compuestos que se conoce en la técnica que son útiles para potenciar la calidad del sueño y prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño, que incluyen, por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, antihistaminas, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopirrolonas, agonistas GABA, antagonistas 5HT-2 que incluyen antagonistas 5HT-2A y antagonistas 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina que incluyen antagonistas de histamina H3, agonistas inversos de histamina H3, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, otros antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas y antagonistas de prokineticina, pirazolopirimidinas, antagonistas de canal de calcio tipo T, triazolopiridinas y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinilo, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropion, buspirona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clordiazepoxida, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamoren, imipramina, indiplon, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, metiprilona, midaflur, midazolam, modafinilo, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromaina,

120

5 trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zopiclona, zolpidem y sales de los mismos y combinaciones de los mismos y similares o el compuesto de la presente invención se puede administrar junto con el uso de métodos físicos tales como con terapia de luz o estimulación eléctrica.

En otra realización, el compuesto objeto que se puede emplear en combinación con otros compuestos que se conocen en la técnica, administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: sensibilizantes a insulina que incluyen (i) antagonistas PPAR γ tales como
10 glitazonas (por ejemplo, ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; tularik; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD), GW-0207, LG-100641 y LY-300512 y similares); (iii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (b) insulina o miméticos de insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargine, suspensión de
15 insulina cinc (lente y ultralente); insulina Lys-Pro, GLP-1 (73-7) (insulintropina); y GLP-1 (7-36)-NH₂); (c) sulfonilureas, tales como acetohexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida y tolbutamida; (d) inhibidores de α -glucosidasa, tales como acarbosa, adiposina; camiglibosa; emiglitato; miglitol; voglibosa;
20 pradimicina Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25.637; MDL-73.945; y MOR 14 y similares; (e) agentes reductores de colesterol tales como (i) Inhibidores de HMG-CoA reductasa (atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina y otras estatinas), (ii) absorbentes/secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol, derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest® y similares, (ii) nicotinil alcohol, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iii) agonistas α del receptor activador del proliferador, tales como derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), (iv) inhibidores de absorción del colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de estanol tales como tiquesida y azetidinonas tales como ezetimiba y similares e
30 inhibidores (acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT)) tales como avasimiba y melinamida, (v) anti-oxidantes, tales como probucol, (vi) vitamina E y (vii) tiromiméticos; (f) agonistas de PPAR α tales como beclofibrato, benzafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato y gemfibrozil y otros derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor® y similares y agonistas de
35

121

PPAR α como se ha descrito en el documento WO 97/36579 de Glaxo; (g) agonistas de PPAR δ ; (h) agonistas de PPAR α/δ , tales como muraglitazar y los compuestos descritos en el documento US 6.414.002; y (i) agentes anti-obesidad, tales como (1) secretagogos de la hormona del crecimiento, agonistas/antagonistas del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento, tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424.391, L-692.429 y L-163.255; (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos de receptor canabinoide, tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor canabinoide CB₁, tales como rimonabant (Sanofi Syntelabo), AMT-251 y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Syntelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes serotoninérgicos anti-obesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina y sibutramina; (5) agonistas de adrenoreceptor β_3 , tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A; (6) inhibidores de lipasa pancreática, tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina, dietilumbeliferil fosfato; (7) antagonistas de neuropéptido Y₁, tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) antagonistas de neuropéptido Y₅, tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); (10) antagonistas del receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCH_{1R}), tales como T-226296 (Takeda); (11) agonista/antagonistas del receptor 2 de la hormona concentradora de melanina (MCH_{2R}); (12) antagonistas del receptor de orexina, tales como SB-334867-A y los descritos en publicaciones de patente en este documento; (13) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina y sertralina; (14) agonistas de melanocortina, tales como Melanotan II; (15) otros agonistas de Mc4r (receptor 4 de melanocortina), tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142 y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141 y PT-14 (Palatin); (16) agonistas de 5HT-2; (17) agonistas de 5HT_{2C} (receptor 2C de serotonina), tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) antagonistas de galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR14613; (22) agonistas de la hormona de liberación de corticotropina; (23) moduladores del receptor 3 de

12

histamina (H3); (24) antagonistas/agonistas inversos del receptor 3 de histamina (H3), tales como hioperamida, 3-(1H-imidazol-4-il)propil N-(4-pentenil)carbamato, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech) y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]-carbamatos; (25) inhibidores de β -hidroxi esteroide deshidrogenasa 1 (5 β -HSD-1); (26) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafilo, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; (27) inhibidores de fosfodiesterasa 3B (PDE3B); (28) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (29) antagonistas del receptor de grelina; (30) leptina, que incluye leptina recombinante humana (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana de metionilo recombinante (Amgen); (31) derivados de leptina; (32) agonistas de BRS3 (subtipo 3 de receptor de bombesina) tales como [D-Fe6,beta-Ala11,Fe13,Nle14]Bn(6-14) y [D-Fe6,Fe13]Bn(6-13)propilamida y los compuestos descritos en Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75); (33) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmitKline), SR146131 (Sanofi Syntelabo), butabindida, PD170,292 y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF, tales como axokine (Regeneron); (35) inhibidores de la recaptación de monoamina, tales como sibutramina; (36) activadores de UCP-1 (proteína de desacoplamiento 1), 2 ó 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naptalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico; (37) agonistas de hormona tiroidea β , tales como KB-2611 (KaroBioBMS); (38) inhibidores de FAS (sintetasa de ácidos grasos), tales como Cerulenin y C75; (39) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (40) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (41) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (42) antagonistas de glucocorticoides; (43) acil-estrógenos, tales como oleoil-estrone, descritos en del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9: 202-9 (2001); (44) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador de glucosa; (48) inhibidores del transportador de fosfato; (49) Metformina (Glucofage®); y (50) Topiramato (Topimax®); y (50) péptido YY, PYY 3-36, análogos del péptido YY, derivados y fragmentos tales como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D. A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3): 643-48 (1999)); (51) agonistas del receptor de Neuropéptido Y2 (NPY2) tales como NPY3-36, N acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V y ciclo-

(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas del Neuropeptido Y4 (NPY4) tales como péptido pancreático (PP) y otros agonistas de Y4 tales como 1229U91; (54) inhibidores de ciclooxigenasa 2 tales como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib o JTE522, ABT963, CS502 y GW406381 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (55) antagonistas del Neuropeptido Y1 (NPY1) tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) antagonistas de opioides tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona; (57) inhibidor de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxí esteroide deshidrogenasa de tipo 1) tales como BVT 3498, BVT 2733; (58) aminorex; (59) amfecloral; (60) anfetamina; (61) benzfetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermina; (67) ciclexedrina; (68) dextroanfetamina; (69) difemetoxidina, (70) N-etilanfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurilmetilanfetamina; (77) levanfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metamfepramona; (81) metanfetamina; (82) norpseudoefedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) picilorex; (87) fitofarm 57; y (88) zonisamida.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un agente anti-depresivo o anti-ansiedad, que incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina (que incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas del adrenorreceptor α , antagonistas del receptor de neuroquinina 1, anti-depresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5HT_{1A} y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; aprepitant; bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepoxida, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona y ipsapirona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con agentes anti-Alzheimer; inhibidores de beta-secretasa; inhibidores de gamma-secretasa; secretagogos de la hormona del crecimiento; hormona del crecimiento recombinante; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; AINE que incluyen ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloides; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos tales como doxiciclina y rifampina; antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina; inhibidores de colinesterasa tales como galantamina, rivastigmina, donepezilo y tacrina; secretagogos de la hormona del crecimiento tales como ibutamoren, mesilato de ibutamoren y capromorelina; antagonistas de histamina H3; agonistas de AMPA; inhibidores de PDE IV; agonistas inversos de GABA_A o agonistas nicotínicos neuronales.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas 5HT-2 y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropion, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clordiazepoxida, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloreto, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, zolazepam, zolpidem y sales de los mismos y combinaciones de los mismos y similares o el compuesto objeto se puede administrar junto con el uso de métodos físicos tales como con terapia de luz o estimulación eléctrica.

129

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de decarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperiden (opcionalmente como su sal de clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexol), inhibidores COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexola. Se entenderá que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y pramipexola se usan de forma común en una forma no salina.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con acetofenazina, alentemol, benzhexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexola, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixene o trifluoperazina.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se entenderá que los agentes neurolépticos cuando se usan en combinación con el compuesto objeto pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de

176

molindona. La perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona se usan de forma común en una forma no salina.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un agente anorético tal como aminorex, amfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dextfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI); derivados halogenados de anfetamina, que incluyen clorfentermina, cloforex, clortermina, dextfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, el compuesto objeto se puede emplear en combinación con un agonista de opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de ciclooxigenasa 2, un inhibidor de interleuquina, tal como un inhibidor de interleuquina 1, un antagonista de NMDA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente anti-inflamatorio no esteroideo o un agente anti-inflamatorio supresor de citoquina, por ejemplo, con un compuesto tal como paracetamol, aspirina, codieno, fentanilo, ibuprofeño, indometacina, ketorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap y similares. De forma análoga, el compuesto objeto se puede administrar con un calmante del dolor; un potenciador tal como cafeína, un antagonista H2, simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un anticongestivo tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximatazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxi-efedrina; un anti-tusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrametorfano; un diurético y un antihistamínico sedante o no sedante.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), por pulverización de inhalación, vías de administración nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y se pueden formular, solos o juntos, en formulaciones farmacéuticas

1127

unitarias adecuadas que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden presentar oportunamente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de asociar el ingrediente activo con el transportador que constituye uno o más ingredientes secundarios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con un transportador líquido o un transportador sólido finamente dividido o ambos y después, si es necesario, dándole forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica el compuesto activo objeto está incluido en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de las enfermedades. Como se usa en la presente memoria, el término "composición" tiene por objeto abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se produzca, directamente o indirectamente, a partir de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas que tienen por objeto el uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y apetitosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la preparación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábica y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o se pueden recubrir

128

mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal para proporcionar, de ese modo, una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo mayor. Las composiciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Se pueden formular suspensiones oleosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite adecuado. También se pueden emplear emulsiones de aceite-en-agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en forma de una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Para uso tópico, se pueden emplear cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden formular para administrarse por inhalación. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante un parche transdérmico por métodos conocidos en la técnica.

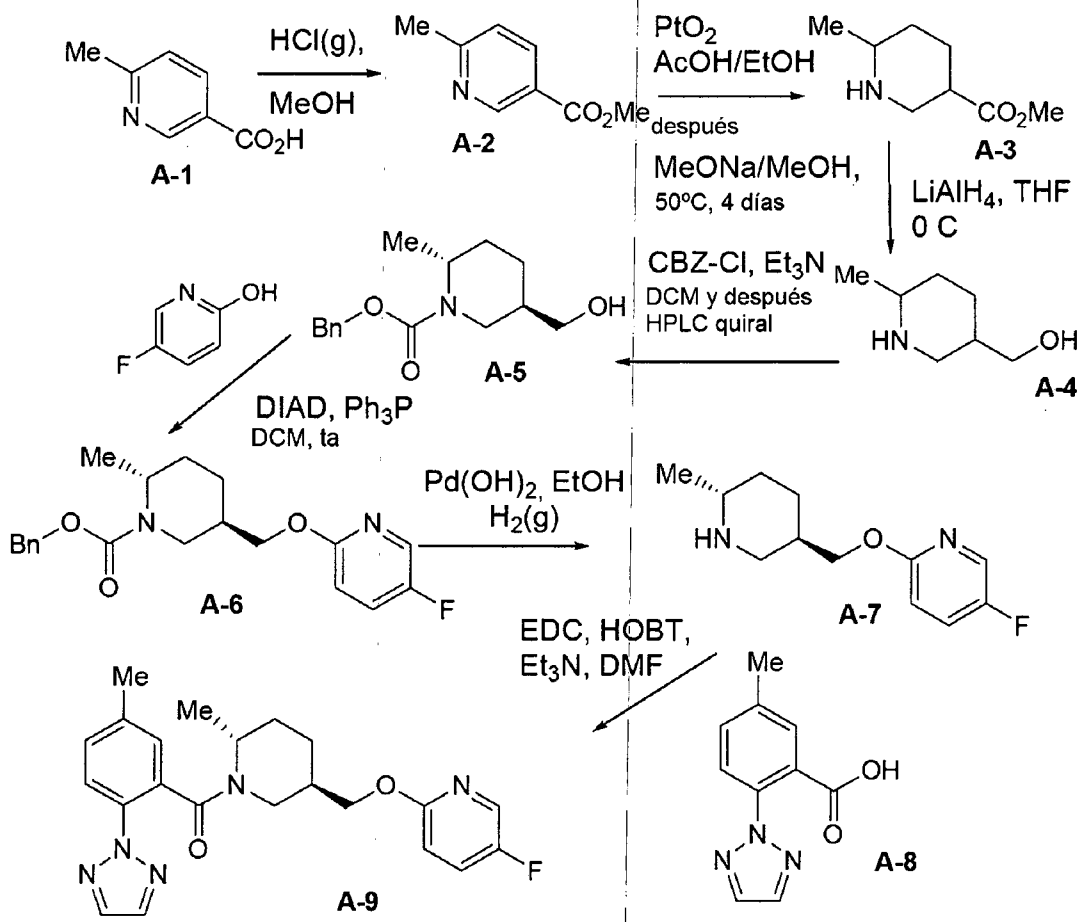
Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Se preparan materiales de partida de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en este documento. En este documento se usan las siguientes abreviaturas: Me: metilo; Et: etilo; *t*-Bu: *terc*-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DEAD: dietilazodicarboxilato; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; HOBt: hidroxibenzotriazol hidrato; Boc: *terc*-butiloxi carbonilo; Et₃N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; BSA: albúmina de suero bovino; TFA: ácido trifluoracético; DMF: N,N-dimetilformamida; MTBE: metil *terc*-butil éter; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonil diimidazol; ta: temperatura ambiente; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; T3P: anhídrido 1-propilfosfónico. Los

nd

compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de maneras.

En algunos casos, el producto final puede modificarse adicionalmente, por ejemplo, por manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero sin limitación, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación y hidrólisis que se conocen comúnmente por los especialistas en la técnica. En algunos casos, el orden para realizar los esquemas de reacción y ejemplos anteriores puede variarse para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse más completamente. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ningún modo.

EJEMPLO A



Éster metílico del ácido 6-metilnicotínico (A-2)

Una solución de ácido 6-metilnicotínico (20 g, 146 mmol) en MeOH (300 ml)

20

se trató con gas HCl hasta que el disolvente se saturó. La reacción se tapó y se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla se trató de nuevo con gas HCl hasta que el disolvente se saturó y se tapó y se agitó durante una noche a 22°C. La solución se concentró para producir A-2.

5 Datos para A-2: LRMS m/z (M+H): 152,75.

Éster metílico del ácido 6-metil-3-piperidinacarboxílico (A-3)

Una solución del A-2 (23 g, 152 mmol) en EtOH (200 ml) se trató con óxido de platino al 5% en moles (1,728 g, 7,61 mmol) y ácido acético (8,71 ml, 152 mmol). La botella Parr se evacuó, se cargó de nuevo tres veces con H₂ (g) y se agitó en una atmósfera de H₂ (g) (310,26 kPa (45 psi), recargada 4 veces) a 22°C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para producir el producto con una proporción diastereoérica *cis:trans* de ~3,5:1. Este material se diluyó con 300 ml de MeOH, se trató con metóxido sódico (32,9 g, 183 mmol), se calentó a 50°C y se agitó a esta temp. durante 4 días. La mezcla se enfrió a 22°C, se neutralizó a pH 7 con HCl conc., se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en MeOH y se filtró de nuevo. El filtrado resultante se concentró para producir A-3 (~3:1 *trans:cis*). Datos para A-3: LRMS m/z (M+H): 158,9.

20

6-Metil-3-piperidinametanol (A-4)

Una suspensión del clorhidrato de amina, *trans:cis* ~3:1 (500 mg, 2,58 mmol) en THF (15 ml) se trató lentamente con hidruro de litio y aluminio (3,37 ml, 7,75 mmol) a 22°C. La solución se calentó a 0°C, se agitó durante 20 min y después se trató gota a gota sucesivamente con 0,294 ml de agua, 0,294 ml de NaOH al 15% y 0,882 ml de agua. A la mezcla se le añadió sulfato sódico. Después de agitar 20 min a 22°C, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir A-4, en forma de un aceite incoloro. Datos para A-4: LRMS m/z (M+H): 130,2.

25

30 (2R,5R)-5-(Hidroximetil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (A-5)

Una solución de la amina A-4 (350 mg, 2,71 mmol) en DCM (15 ml) se trató con TEA (0,755 ml, 5,42 mmol) y CBZ-Cl (0,387 ml, 2,71 mmol). La mezcla se agitó a 22°C y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó con un gradiente de elución sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 70% en Hex) para

35

131

producir 377 mg de material racémico (~3:1 *trans:cis*). El material *trans* se separó de los diastereómeros *cis* y en sus enantiómeros en una columna quiral de 5 cm de DE mediante elución isocrática (93:7 de Hexano:EtOH; 75 ml/min; 1 iny.) con detección a 215 nm para producir 120 mg de A-5, pico 1 (aceite incoloro, 100% de ee) y 114 mg de pico 2, (aceite incoloro, contaminado con 30% de *cis*, 90% de ee). Datos para A-5: LRMS *m/z* (M+H): 264. De forma análoga, el diastereómero *cis* puede separarse en sus enantiómeros y utilizarse en los siguientes procedimientos para preparar los compuestos (R,S) y (S,R).

10 (2R,5R)-5-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (A-6)

Una solución del primer isómero en eluir A-5 (120 mg, 0,456 mmol), 5-fluoro-2-hidroxipiridina (56,7 mg, 0,501 mmol) y trifenilfosfina unida a resina (0,254 ml, 0,547 mmol) en DCM (3 ml) se trató con azadicarboxilato de diisopropilo (0,106 ml, 0,547 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, se filtró y el filtrado se concentró. El material en bruto se purificó con un gradiente de elución sobre fase inversa (MeCN del 5 al 95% en agua (TFA al 0,1%)) para dar las fracciones puras que se concentraron, se diluyeron con EtOAc y se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir A-6 en forma de una película incolora. Datos para A-6: LRMS *m/z* (M+H): 264.

5-Fluoro-2-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi]piridina (A-7)

Una solución del carbamato A-6 (107 mg, 0,299 mmol) en EtOH (5 ml) se trató con hidróxido de paladio al 10% en moles sobre carbono (20,96 mg, 0,030 mmol). El matraz se evacuó, se cargó de nuevo tres veces con H₂ (g) y se agitó en una atmósfera de H₂ (g) (1 atm) a 22°C durante 40 m. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa. El filtrado se concentró para producir A-7 en forma de una película incolora. Datos para A-7: LRMS *m/z* (M+H): 225.

30 Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico (A-8)

Una solución de ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (4,0 g, 15,3 mmol) en DMF (10 ml) se trató con 1,2,3-triazol (2,1 g, 30,5 mmol), Cs₂CO₃ (9,95 g, 30,5 mmol), CuI (0,145 g, 0,76 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,43 g, 3,05 mmol). La mezcla se calentó a 120°C durante 10 min en un reactor para microondas. La reacción se enfrió a temperatura

132

ambiente, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó con un gradiente de elución sobre SiO₂ (MeOH del 0 al 10% en CH₂Cl₂ con AcOH al 0,1%) para dar el ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico A-8 que eluyó más rápido, seguido del isómero regioisomérico indeseado, ácido 1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico. Datos para A-8: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s a, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,72-7,45 (m, 3H), 2,41 (s, 3H) ppm.

10

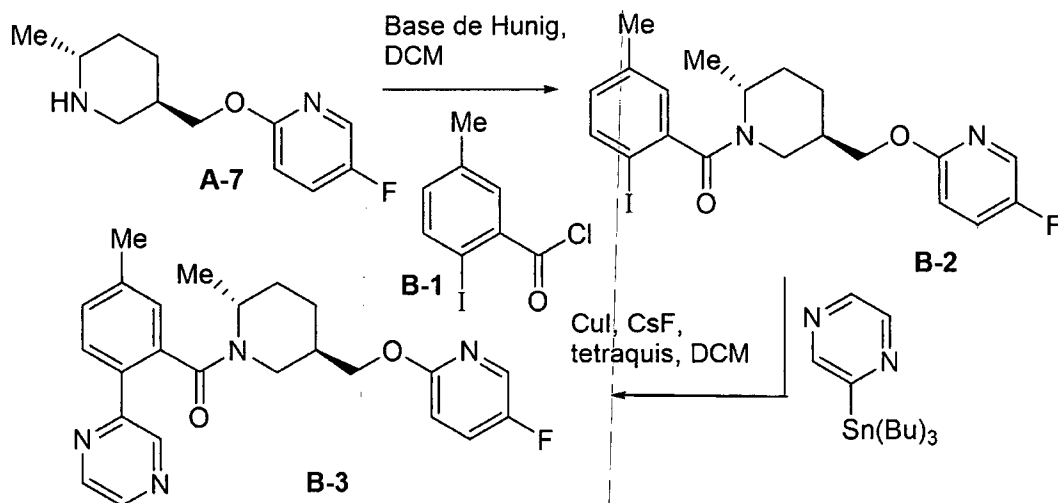
5-Fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina (A-9)

Una solución de A-7 (67 mg, 0,299 mmol) en DMF (1 ml) se trató con el ácido A-8 (60,7 mg, 0,299 mmol), EDC (68,7 mg, 0,358 mmol), HOBT (54,9 mg, 0,358 mmol) y trietilamina (0,167 ml, 1,195 mmol). Después de agitar a 22°C durante una noche, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó con un gradiente de elución sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 75% en Hex) para producir el material impuro. Este material se purificó con un gradiente de elución sobre fase inversa (MeCN del 5 al 95% en agua (TFA al 0,1%) para dar las fracciones puras que se concentraron, se diluyeron con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir A-9 en forma de un sólido de color blanco. Datos para A-9: HRMS *m/z* (M+H): 410,1993, encontrado. 410,1987, requerido.

20

133

EJEMPLO B



5-Fluoro-2-[(3R,6R)-1-(2-yodo-5-metilbenzoil)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi}piridina (B-2)

A una solución de A-7 (325 mg, 1,5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se le añadió diisopropiletilamina (506 ml, 2,9 mmol) seguido de C-1 (447 mg, 1,6 mmol, generado a partir de A-8 por tratamiento con SOCl_2 y DMF catalítica en CH_2Cl_2). Después de calentar a temperatura ambiente y agitar durante 2 h, la reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 acuoso saturado. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó con un gradiente de elución sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex) para producir 530 mg de B-2 en forma de un sólido de color blanco. Datos para B-2: LRMS m/z (M+H): 469,1.

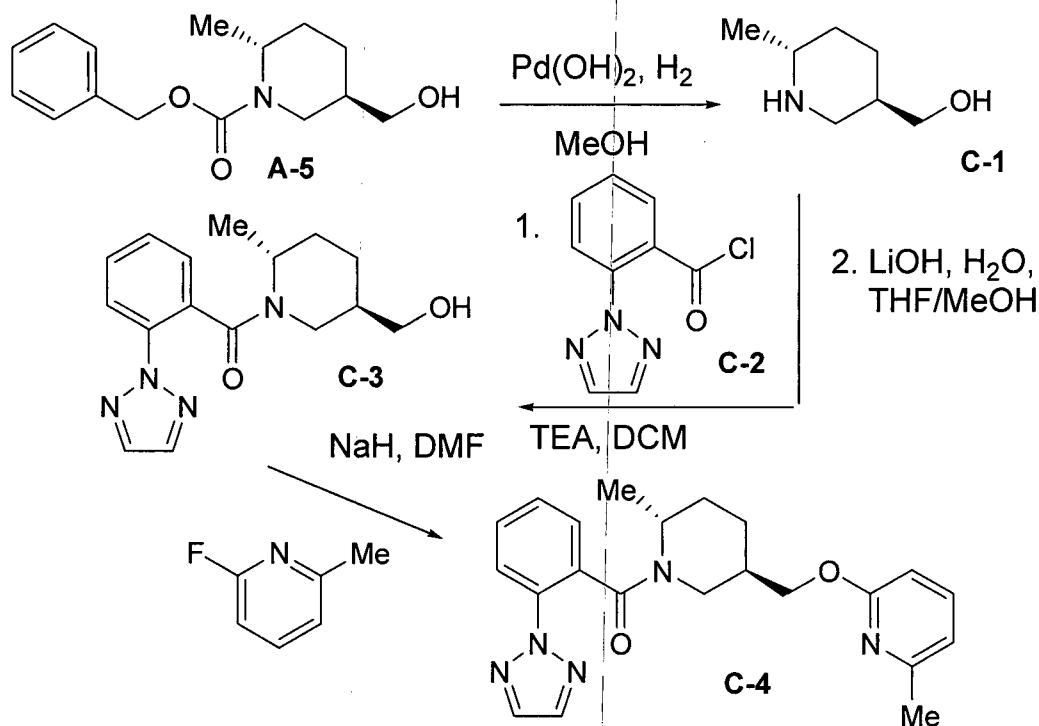
2-{2-[(2R,5R)-5-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il}carbonil]-4-metilfenil}pirazina (B-3)

A una solución de B-2 (70 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron 2-tributilestanilpirazina (83 mg, 0,22 mmol), yoduro de cobre (I) (5,7 mg, 0,03 mmol), fluoruro de cesio (45 mg, 0,3 mmol) y tetraquitrifenilfosfinapaladio (0) (17 mg, 0,015 mmol). Después de agitar a 80°C durante una noche, la reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El

134

- material en bruto se purificó con un gradiente de elución sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex), seguido de una segunda cromatografía sobre gel de sílice (80:10:10 de CHCl_3 :EtOAc:MeOH del 0 al 100% en CHCl_3) para producir 20 mg de B-3 en forma de una goma incolora. Datos para B-3: HRMS m/z (M+H): 421,2011, encontrado. 421,2034, requerido.

EJEMPLO C



10 [(3*R*,6*R*)-6-metilpiperidin-3-il]metanol (C-1)

- A una solución de A-5 (2,75 g, 10,4 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ al 20% sobre carbono (~700 mg), el matraz se evacuó y la atmósfera se reemplazó por H_2 . Después de agitar en un globo de H_2 durante una noche, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar 1,29 g (96%) de C-1 en forma de un sólido de color blanco. Datos para C-1: LRMS m/z (M+H): 130,2.

20 {(3*R*,6*R*)-6-Metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metanol (C-3)

- A una solución de C-1 (675 mg, 5,22 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (2,9 ml, 20,9 mmol) seguido de C-2 (2,17 g, 10,4 mmol, sintetizado de una manera similar a B-1 partiendo de ácido 2-yodobenzoico).

135

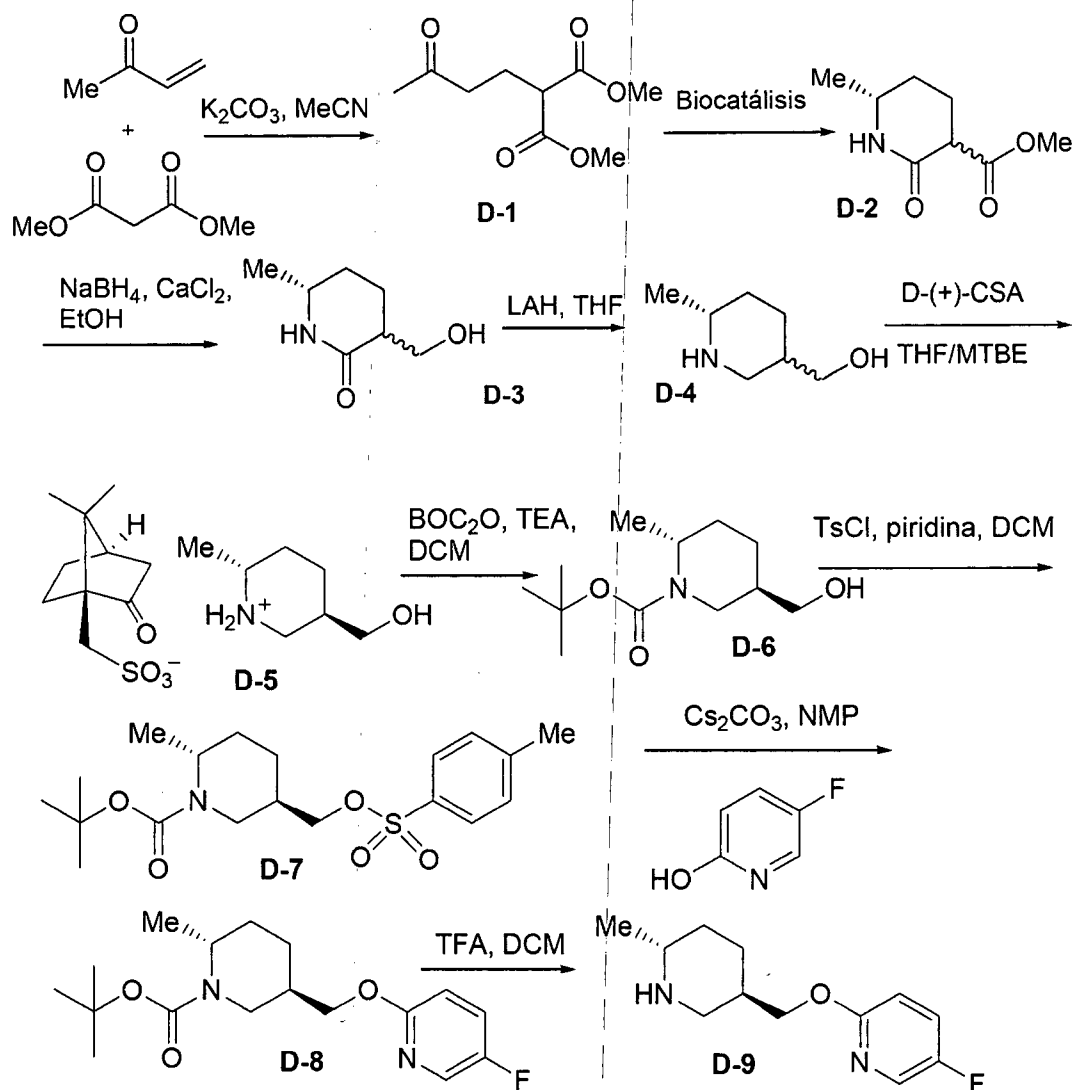
Después del calentamiento a temperatura ambiente y la agitación durante una noche, la reacción se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 2,46 g de un sólido de color castaño que es el material bis-acilado. Para hidrolizar el éster selectivamente, este material se disolvió en 150 ml de 1:1 de THF/MeOH y se le añadieron 50 ml de LiOH 1 M. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaOH 0,5 M. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con NaOH 0,5 M y salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó con un gradiente de elución sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex) para producir 890 mg de C-3 en forma de un sólido de color blanco. Datos para C-3: LRMS m/z (M+H): 301,2.

2-Metil-6-((3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina (C-4)

A una solución de C-3 (50 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió hidruro sódico (10 mg, 0,25 mmol, suspensión al 60% en aceite) seguido de 2-fluoro-6-metilpiridina (21 mg, 0,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadieron una porción adicional de NaH y 2-fluoro-6-metilpiridina y la agitación se continuó durante 8 h más hasta que se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó con un gradiente de elución sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex) para producir 70 mg de C-4 en forma de un sólido de color blanco. Datos para C-4: HRMS m/z (M+H): 392,2059, encontrado. 392,2081, requerido.

126

EJEMPLO D



5 (3-Oxobutil)malonato de dimetilo (D-1)

A un matraz de fondo redondo de 100 l visualmente limpio y seco equipado con un embudo de adición, una entrada de nitrógeno y un termopar se le añadieron acetonitrilo y carbonato potásico. Se añadió malonato de dimetilo y la mezcla resultante se enfrió a 17°C (baño de hielo/agua). La metil vinil cetona se añadió durante 3 h sin que la temperatura interna aumentara por encima de 26°C. Después de 18 h, el análisis por HPLC mostró la conversión completa. La mezcla se transfirió a un extractor de 100 l cargado con 60 l de MTBE y 20 l de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 20 l de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 l de agua, dejando 5 h para que se posara a emulsión. Después, la capa orgánica se filtró a través de solka floc y la extracción

se concentró, lavando abundantemente con 20 l de MTBE para producir 15,1 kg de D-1 (al 80% en peso por ^1H RMN, 80% de rendimiento). Datos para D-1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,69 (s, 6H), 3,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,15-2,06 (m, 5H).

5

(6R)-6-Metil-2-oxopiperidina-3-carboxilato de metilo (D-2)

En un matraz de fondo redondo de 20 l visualmente limpio se cargaron 7,15 kg de D-1 al 64% en peso y se sometió a evaporación rotatoria para retirar el acetonitrilo y el MTBE residuales. La solución resultante es un 83% en peso. A un reactor con camisa calefactora Buchi de 100 l visualmente limpio con agitador situado en la parte superior se le añadieron 45 l de agua. Se inició el calentamiento a 30°C, seguido de la adición de 852 g de Na_2HPO_4 , 7,2 kg de D-alanina, 6,48 kg de Glucosa, 22,5 g de NAD y 45 g de PLP. El pH se ajustó a 7,4 con NaOH y después se añadieron 450 g de ATA-117 transaminasa, 9 g de Lactato Deshidrogenasa y 45 g de glucosa deshidrogenasa y se aclaró en el recipiente con 2,5 l de agua. Después de que se solubilizaran todas las enzimas, se añadió la solución de D-1 que se había sometido a evaporación rotatoria, seguido de 2,5 l finales de agua. Se inició el control del pH utilizando NaOH 5 N. La reacción se dejó en agitación durante 42 horas; la reacción se completó a las 31 horas. Al recipiente de reacción se le añadieron 19,4 kg de NaCl y 6,0 l de HCl 5 N para ajustar el pH a 3,5, se añadieron 20 l de acetonitrilo y se dejó en agitación durante 10 min. El agitador se apagó y se dejó que la mezcla de reacción se posara durante 1 h. La capa de acetonitrilo se retiró por drenaje; la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetonitrilo y estas capas de acetonitrilo se combinaron. La solución de acetonitrilo resultante se filtró a través de Solka-floc y se combinó con una segunda extracción de tamaño similar y la extracción se concentró para retirar tanto el acetonitrilo como el agua. El aceite resultante contenía altos niveles de NaCl heterogéneo. Después, el aceite se disolvió en 50 l de EtOAc y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 20 l visualmente limpio y se sometió a evaporación rotatoria para proporcionar D-2 en forma de un aceite (5,5 kg, 94% en peso, 74% de rendimiento, 99% de ee determinado por HPLC sobre Chiralpak). Datos para D-2: LRMS ($\text{M}+\text{H}$) = 172

10

15

20

25

30

(6R)-3-(Hidroximetil)-6-metilpiperidin-2-ona (D-3)

Un extractor de 140 l visualmente limpio y seco, equipado con turbinas de refrigeración de glicol, entrada de nitrógeno, gran salida de gases y termopar se

35

138

cargó con una solución al 18,7% en peso de D-2 en EtOH [4,6 L/kg] y 71,4 l más de EtOH [25,4 l/kg]. Se añadió en 3 porciones cloruro cálcico durante 15 min y se agitó hasta alcanzar la completa disolución con refrigeración de 26 a 22°C. Se añadió en 3 porciones borohidruro sódico durante 20 min. Después de la última adición, la

5 temperatura aumentó hasta 25°C. El desprendimiento de gas amainó en 30 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 h con la refrigeración ajustada para mantener la temperatura por debajo de 22°C. La mezcla se enfrió a 5°C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de 11,2 l de HCl 6 N durante 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 9,5°C. Se calentó a temperatura

10 ambiente y se agitó durante 2 h. El papel de pH húmedo sumergido en la muestra indicó un valor de pH de 2. Se filtró sobre Solka flocc y se aclaró con 2 x 12 l de EtOH. Cada cubo se ensayó para un total de 2,55 kg (108% de RA). El filtrado se combinó con una segunda extracción de tamaño similar para la concentración de las fracciones. Después de que se evaporara la mayor parte del etanol, se

15 añadieron 8 l de agua para coevaporar el EtOH y el precipitado parcialmente solubilizado. Después de transferir la capa acuosa de 23 l al extractor, el volumen se ajustó con agua hasta 31,6 l. Se extrajo con 53 l y después con 2 x 26,5 l de 1-butanol (el ensayo por HPLC muestra 92 g, pérdida del 1,9% en la capa acuosa). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10,5 l de salmuera (el ensayo por

20 HPLC muestra 419 g, pérdida del 8,8% para el lavado). La capa orgánica se ensayó para 4,21 kg (92% de recuperación, 96% de RA) y se concentró hasta alcanzar el mínimo volumen. Después, se destiló azeotrópicamente con 12 l de agua y después con 120 l de isopropanol. El KF se ensayó a agua al 0,5% sobre un total de ~40 l. La suspensión se filtró sobre Solka flocc y se aclaró con 2 x 10 l de isopropanol. El

25 filtrado se agitó en el extractor para homogeneizarlo y se ensayó a 4,13 kg (94% de RA, pd 1,7:1). La solución se separó en dos extracciones iguales. Cada extracción se concentró hasta alcanzar el mínimo volumen y se destiló azeotrópicamente con 140 l de THF para producir D-3 en forma de una suspensión de color beige. (94% de rendimiento). La ¹H RMN muestra 0,6 equiv. de isopropanol. Datos para D-3:

30 LRMS (M+H) = 144

[(6R)-6-metilpiperidin-3-il]metanol (D-4)

Un matraz de fondo redondo, de 5 bocas, de 100 l, visualmente limpio y seco equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de

35 nitrógeno y un baño de refrigeración se cargó con D-3 (2,07 kg, 1,0 equiv.) y

139

THF (20 l, 10 ml/g). La mezcla se enfrió a -25°C. Se añadió el LiAlH₄ (sol. 2,6 M, 22,2 l, 4,0 equiv.) durante un periodo de 3,5 h, manteniendo la mezcla entre -25°C y +12°C. Se observó un importante desprendimiento de gas (H₂) durante la adición de los primeros 6 l de LiAlH₄. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó calentar a 20°C y después se calentó usando vapor a 50°C. La mezcla se dejó madurar a esta temperatura durante un periodo de 12 h. Los análisis por GC-FID y LC-MS mostraron una conversión >99% en el piperidina-alcohol deseado. La mezcla se enfrió a -25°C y la reacción se interrumpió usando el tratamiento de Fieser. A la mezcla se le añadió agua (2,2 l) durante 3 h, creando un importante desprendimiento de gas y exotermia (la temperatura se mantuvo entre -25°C y +13°C). Después, a la mezcla se le añadió NaOH 3,75 M (2,2 l) durante un periodo de 1,5 h. Finalmente, se añadió agua (6,6 l) durante un periodo de 1 h. La mezcla se enfrió a 5°C y se dejó madurar 1,5 h. La suspensión se filtró y la torta se aclaró con THF (20 l). Se obtuvieron 1,54 kg (2,33% en peso), por lo que el rendimiento del ensayo de D-4 fue del 82% (pd = 1,7:1, favoreciendo al isómero *trans*). Datos para D-4: LRMS (M+H) = 130

Sal de [(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]metanol CSA (D-5)

Un extractor de 5 bocas, de 140 l, visualmente limpio y seco equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y una turbinas de refrigeración se cargó con D-4 (3,04 kg, 1,0 equiv.) y THF (60 l, 20 ml/g). A la mezcla se le añadió una solución en THF (4 ml/g, 12 l) de (D)-(+)-CSA (4,37 kg, 0,8 equiv.) durante un periodo de 1 h. La sal cristalizó sin sembrado. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó madurar durante 45 min a 20°C y después se añadió MTBE (10 ml/g, 30 l) durante 45 min. La mezcla se dejó madurar durante 45 min y después se enfrió a 2°C durante 45 min. La mezcla se dejó madurar a esta temperatura durante un periodo de 30 min y después se filtró. La sal se aclaró 2 x 6 ml/g (2 x 18 l) con 1/1 de THF/MTBE y después 1 x 6 ml/g (1 x 18 l) de MTBE y se secó en una frita en una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 16 h para proporcionar 4,46 kg (52%) de D-5 en forma de un sólido de color blanco. La diastereoselectividad de la sal (medida en una muestra de la base libre después de la ruptura de la sal) fue de 40-50:1.

120

(2R,5R)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (D-6)

Un extractor de 140 l visualmente limpio y seco, equipado con turbinas de refrigeración de glicol, entrada de nitrógeno y termopar se cargó con 40 l de diclorometano seguido de D-5 (4,2 kg). A esta suspensión se le añadió en una porción trietilamina (4,8 l, no se observó exotermia) seguido de Boc₂O (2,66 kg
5 añadido durante 5 min, se observó una exotermia de 4°C). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se volvió homogénea. Un ensayo por LCMS (después de 3 h) mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio 2 M (40 l) y las capas se separaron. La capa orgánica
10 se lavó con salmuera semi-saturada (20 l) y las capas se separaron. Un ensayo por HPLC de la mezcla de reacción en bruto indicó un 105% de RA (2,81 kg). Esta mezcla de reacción en bruto se secó sobre Na₂SO₄ (al 200% en peso), se filtró y se transfirió a un matraz de 100 l para la reacción de tosilación.

15 (2R,5R)-2-Metil-5-({[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi}metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (D-7)

Un reactor de 100 l visualmente limpio y seco equipado con un agitador mecánico, una entrada de nitrógeno y un termopar se cargó con la solución en diclorometano en bruto de D-6 (el volumen final se ajustó a 10 l, aproximadamente
20 2,2 ml/g). A esta solución fría (0°C) se le añadió piridina (5,5 l, no se observó exotermia) seguido de TsCl (en 4 porciones durante 1 h, se observó exotermia pero se controló fácilmente). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h (el análisis por HPLC mostró el consumo completo del material de partida). La mezcla de reacción se transfirió a un extractor de 140 l y se
25 diluyó con MTBE (7 ml/g), NH₄Cl sat. (20 l) y agua (10 l). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con CuSO₄·5H₂O (20 L seguido de 10 l), NaHCO₃ sat (10 l) y salmuera semi-saturada (10 l). La capa orgánica en bruto se filtró sobre una capa de gel de sílice (1,5 kg) y la capa se aclaró con MTBE (10 l). El rendimiento del ensayo de D-7 medido sobre la solución resultante fue del 93% (4,28 kg). Datos
30 para D-7: LRMS (M-Boc) = 284,0

(2R,5R)-5-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (D-8)

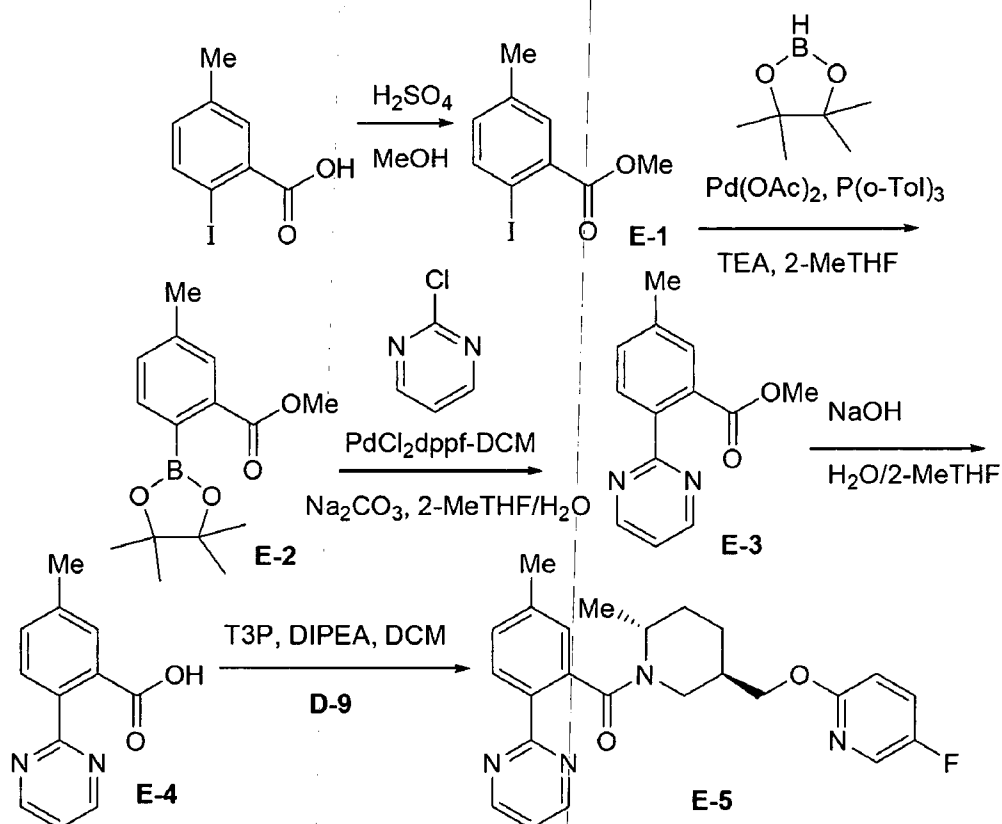
Un matraz de fondo redondo, de 5 bocas, de 100 l, visualmente limpio y
35 seco equipado con un agitador mecánico, un termopar, una entrada de nitrógeno y

un baño de refrigeración se cargó con D-7 (3,23 kg, 1,0 equiv.) y NMP (65 l, 20 ml/g). Se añadió 5-fluoro-2-hidroxipiridina (1,19 kg, 1,25 equiv.), seguido de la adición de Cs_2CO_3 (7,37 kg, 2,7 equiv.). No se observó exotermia. La mezcla se calentó a 60°C y se dejó madurar a esta temperatura durante un periodo de 26 h. El análisis por HPLC mostró una conversión >99,9% en el producto deseado. La mezcla se enfrió a 15°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (65 l), añadida durante 1 h para controlar la exotermia (de 15°C a 28°C). La piperidina-O-piridina se extrajo usando MTBE (20 ml/g, 65 l). La capa orgánica se lavó 2 x 10 ml/g de LiCl al 10% (2 x 32 l) y después con 2 x 10 ml/g de una solución semi-saturada de NaCl (2 x 32 l). El rendimiento del ensayo de D-8, medido sobre la capa de MTBE, fue del 2,16 kg, 79%. Datos para D-8: HRMS (M+H) = 325,1922

5-fluoro-2-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi]piridina (D-9)

Un matraz de 50 l visualmente limpio equipado con un termopar y agitador mecánico se cargó con una solución de D-8 (2,15 kg, 6,63 mol) en MTBE y se sometió a un cambio de disolvente a diclorometano (11,40 l). Esta mezcla se enfrió a -2°C con un baño de hielo/IPA. Después, se añadió lentamente TFA (5,5 l, 71,4 mol) (durante 40 minutos. T°C = de -1,9°C a 5,5°C, máx 5,5°C). Cuando la adición se completó, la reacción se retiró del baño de hielo y se calentó a temperatura ambiente con agua caliente (inicio 5,7°C, 50 minutos). La reacción se completó en 3,5 horas. La concentración a presión reducida y la transferencia del aceite resultante a una solución fría en agitación de NaOH (3,0 N, 1,1 equiv., 28 l) en un extractor de 100 l se siguieron de la adición de 30 l de MTBE y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con 30 l de HCl 2 N y de nuevo con 10 l de HCl 2 N. Después, las capas acuosas se enfriaron (9°C) y se añadió NaOH 10 N hasta que el pH fue de 13 (T° = 21°C). A esta solución se le añadieron 25 l de MTBE y las capas se separaron. Finalmente, la capa acuosa se extrajo de nuevo con 10 l de MTBE. El ensayo de HPLC cuantitativo reveló un 98% de rendimiento y una pureza >99,7% de D-9 usado tal cual en una reacción posterior. Datos para D-9: LRMS (M+H) = 225,1

EJEMPLO E

2-Yodo-5-metilbenzoato de metilo (E-1)

- 5 Un matraz de 100 l visualmente limpio equipado con un agitador mecánico, termopar y condensador con refrigeración mediante agua se cargó con MeOH (50 l). Después, se añadió ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (5,85 kg, 22,32 mol) mientras se agitaba. Después, se añadió en porciones ácido sulfúrico concentrado (0,595 l, 11,16 mol), lo que provocó un aumento
- 10 de la temperatura de 17°C a 22°C . Esta mezcla se llevó gradualmente a una temperatura interna de $64,6^\circ\text{C}$ y se dejó madurar durante una noche (~18 h). A la mañana siguiente, la reacción había alcanzado una conversión $>98\%$ según se determinó por HPLC. El matraz se enfrió a 16°C poniéndolo en un baño de hielo y se añadieron lentamente 850 ml de NaOH 10 N (0,98 equiv.)
- 15 (durante 10 minutos) mientras se controlaba el pH. Después de la adición, el pH era de 5-6 (Precaución: subir el pH por encima de 9 puede provocar la saponificación durante el tratamiento). Después, la solución se concentró a aproximadamente 16 l y esta suspensión se transfirió a un extractor de 100 l.

MB

El matraz se aclaró con 8 l de IPAc y 4 l de agua que también se transfirieron al extractor. 32 l de IPAc junto con 10 l de NaHCO₃ al 5% en peso y ~10 l de salmuera 15% en peso. Las capas se separaron y las capas acuosas se extrajeron de nuevo con 20 l de IPAc. Después, las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 10 l de salmuera al 15% en peso. Las capas orgánicas se recogieron para proporcionar E-1 (6,055 kg, 21,93 mol, 98% de rendimiento) con una pureza del 98,3%.

5-Metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (E-2)

Una solución de E-1 (5,9 kg, 21,37 mol) en iPAc se cargó en un reactor de 100 l visualmente limpio equipado con un agitador mecánico y termopar. La solución se sometió a cambio de disolvente a 2-MeTHF (~35 l). Se añadió trietilamina (8,94 l, 64,1 mol) y la solución se desgasificó con N₂. A la solución en agitación se le añadió lentamente pinacol borano (4,65 l, 32,1 mol) (durante 15 minutos) mientras se mantenía la purga. La solución se desgasificó adicionalmente durante 10 minutos y se añadió tri-*o*-tolilfosfina (0,325 kg, 1,069 mol) seguido de acetato de paladio (II) (0,120 kg, 0,534 mol). Esto provocó que la reacción se volviera inmediatamente de color negro con una lenta exotermia de 11,5°C a 30°C. En este momento, se observó una exotermia retardada y la temperatura de la reacción aumentó hasta 60°C (durante 45 minutos). La temperatura de la reacción se aumentó hasta 77°C y se dejó madurar durante 45 minutos más. En este momento, el análisis por HPLC de una alícuota de la reacción reveló el consumo completo del material de partida. La fuente de calor se retiró y se puso un baño de hielo bajo el matraz para enfriar la reacción durante 1,5 horas. Se añade muy lentamente una solución al 26% en peso de cloruro de amonio para controlar el desprendimiento de gas y la exotermia (durante 60 minutos), lo que provocó la formación de un precipitado de color negro. El sobrenadante se transfirió al extractor que ya contenía 40 l de agua. La suspensión de color negro restante se filtró sobre Solka Floc y se lavó con MTBE (~20 l). El filtrado se cargó en el extractor. Las capas se separaron y el ensayo de las capas orgánicas reveló E-2 (4,45 kg, 16,11 mol, 75% de rendimiento) con una pureza del 81,6% y se usó tal cual en el siguiente paso.

5-Metil-2-pirimidin-2-ilbenzoato de metilo (E-3)

Una solución de E-2 (4,38 kg, 15,84 mol) de la reacción anterior se cargó en

un reactor de 100 l visualmente limpio equipado con un agitador mecánico y un termopar. La mezcla se sometió a cambio de disolvente a 2-MeTHF (35 l). Esto se siguió de la adición de 2-cloropirimidina (2,18 kg, 19,01 mol) (endotérmica de 19 a 14°C) y carbonato sódico (5,04 kg, 47,5 mol). A esta suspensión en agitación se le añadió agua (11,67 l) (exotérmica 15-24°C). La suspensión espesa se degasificó con N₂ durante 40 minutos, después de lo cual se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,518 kg, 0,634 mol), que hizo que la reacción se volviera de color negro. La temperatura interna se ajustó a 74°C y se dejó madurar durante 16 h. Se tomó una alícuota para el análisis por HPLC y reveló el consumo casi completo del boronato de partida (>97% conv.). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 12 l de agua y 24 l de MTBE mientras se mantenía la agitación durante 10 minutos. Esta solución se filtró sobre Solka flocc y se transfirió a un extractor de 100 l. El matraz se aclaró adicionalmente con 4 l de MTBE y agua (x 2) y después se añadieron 4 l más de MTBE. Las capas se separaron y las capas acuosas se extrajeron de nuevo con 21,5 l de MTBE. El ensayo de las capas orgánicas mostró el biaril éster (2,76 kg, 12,09 mol, 76% de rendimiento). Los extractos orgánicos se cargaron de nuevo en el extractor, se añadieron 1,26 kg de Darco KB-G y la mezcla se agitó durante 2 horas y después se filtró sobre Solka flocc. La torta de filtro se lavó con 3 x 10 l de MTBE. El análisis de metales pesados reveló 427-493 ppm de Pd y 882-934 ppm de Fe. El ensayo fue de 2,381 kg de E-3 (66% en total, 86% de recuperación de DARCO). Datos para E-3: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 293K, TMS): 8,78 (d, J = 4,87 Hz, 2 H); 7,97 (d, J = 7,93 Hz, 1 H); 7,51 (s, 1 H); 7,39 (d, J = 7,99 Hz, 1 H); 7,19 (t, J = 4,88 Hz, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H).

Ácido 5-metil-2-pirimidin-2-ilbenzoico (E-4)

Una solución de E-3 del paso anterior se cargó en un matraz de 100 l visualmente limpio a través de un filtro en línea, se concentró y el disolvente se cambió a 2-MeTHF (~15 l). A esta solución se le añadieron agua (20 l) y después hidróxido sódico (10 N) (2,60 l, 26,0 mol). Después de la adición, la reacción se volvió de color rojo y la fuente de calor se ajustó a 72°C. La mezcla se dejó madurar a esta temperatura durante 1,5 horas después de lo cual se observó la conversión completa mediante análisis por HPLC. La reacción se enfrió y se transfirió a un extractor de 50 l. El matraz se aclaró con 4 l de agua y 10 l de MTBE que se añadieron a la mezcla en agitación en el extractor. Las capas se separaron y la fase

149

acuosa se lavó dos veces con 10 l de MTBE. Después, la capa acuosa se introdujo de nuevo en el reactor (100 l) a través de un filtro en línea para la acidificación. A la mezcla fría se le añadieron lentamente 2,3 l de HCl 12 N, lo que provocó una exotermia de 7 a 10°C. Esto provocó la formación de un precipitado de color beige (pH = 1). Este precipitado se filtró. La torta de filtro de color beige se lavó dos veces con 3 ml/g de agua fría. Después, la torta se lavó con 3 ml/g de MTBE frío al 15%/Heptano y PhMe al 15%/Heptano. Finalmente, se lavó con 1,5 ml/g de MTBE a temperatura ambiente y dos veces con 3 ml/g de Heptano temperatura ambiente. Después, el sólido se secó en una corriente de N₂ durante 2 días para proporcionar E-4 en forma de un polvo de color beige claro (2,15 kg, 10,04 mol, 97% de rendimiento). El análisis por HPLC reveló que el producto tenía una pureza del 99,2%. El análisis de metales pesados reveló 264 ppm de Pd y 19,7 ppm de Fe. Datos para E-4: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 12,65 (s, 1 H); 8,85-8,82 (m, 2 H); 7,78 (dd, J = 7,89, 2,34 Hz, 1 H); 7,49-7,37 (m, 3 H); 2,40 (s, 3 H).

2-{2-[(2R,5R)-5-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}-4-metilfenil}pirimidina (E-5)

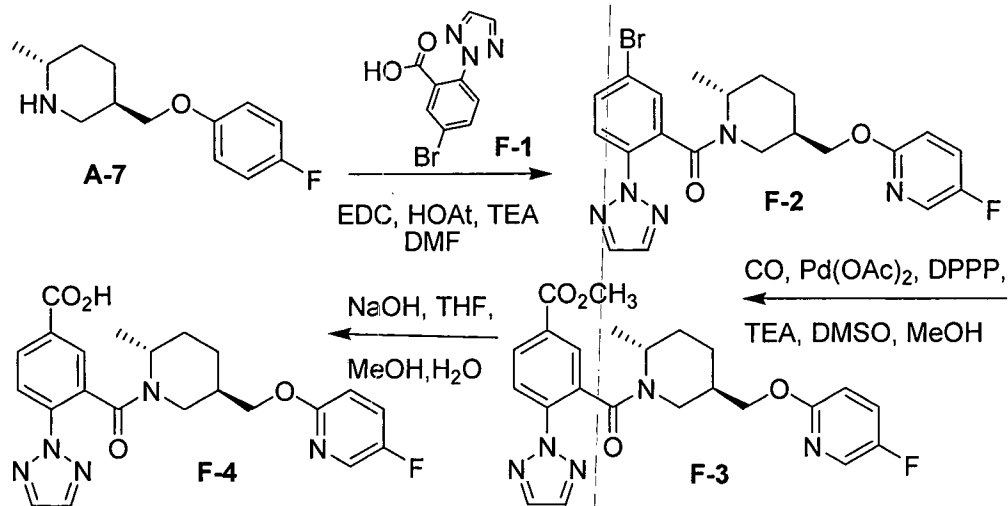
La solución de D-9 (1 kg, 4,46 mol) se cargó en un matraz de 50 l visualmente limpio y seco equipado con un termopar y agitador mecánico y se sometió a cambio de disolvente a DCM (11,00 l). Se añadió DIPEA (2 l, 11,45 mol) y después a esta solución en agitación se le añadió E-4 (1,22 kg, 5,67 mol). Esta solución se enfrió con un baño de hielo (12°C). A esta solución en agitación se le añadió T3P (7,87 l, 13,38 mol) a través de un embudo de adición manteniendo la temperatura de la reacción <21°C durante 1 h. Cuando se completó la adición, la reacción se volvió de color amarillo y homogénea. Para facilitar la agitación, se añadieron 2 l de DCM. La reacción se calentó a 44°C (pequeña exotermia a 42°C, que hizo que la temperatura aumentara hasta 46,7°C y se mantuvo esa temperatura durante 30 min). La reacción se dejó madurar a esta temperatura durante una noche. Después de 17 h, la reacción no se había completado y se añadió T3P (1,1 l, 1,870 mol) para acelerar la conversión. Al día siguiente (42 h) se determinó que la reacción se había completado mediante análisis por HPLC y se enfrió en un baño de hielo a 4°C. Se añadieron 20 l de agua (lentamente para los primeros 1,5 l y después bastante rápido.) manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 17°C. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se transfirió a un extractor de 50 l cargado con 20 l de MTBE. El matraz

146

se aclaró con 2 l más de agua y 4 l de MTBE. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con 20 l de NaOH 1 N y después con 10 l de NaOH 1 N. Finalmente, los extractos orgánicos se lavaron dos veces con 10 l de salmuera al 15%. Después, las fracciones orgánicas (ensayo de HPLC cuantitativo a 1,65 kg) se trataron con ~50% en peso de Darco KB (750 g) durante 1,75 h, se filtraron sobre Solka flocc y se aclararon con 10 ml/g de MTBE (1,559 kg, 94,5% de recuperación). En un MFR de 50 l visualmente limpio y seco equipado con un agitador mecánico, un termopar, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó el material en bruto de antes (solución de E-5 y todos los disolventes usados se filtraron usando un filtro en línea de 1 µm). La mezcla de reacción se sometió a cambio de disolvente a IPAc y el volumen final se ajustó a 7,5 l (aproximadamente 4 ml/g de IPAc). La mezcla de reacción se calentó a 75°C (todo se solubilizó), se enfrió lentamente a temperatura ambiente, se sembró a 45°C con 18 g de E-5 (material de realización inicial, obtenido a partir de rex en IPAc/heptano), se agitó durante una noche (16 h) a temperatura ambiente y después se añadió heptano (6 ml/g) durante 60 min. La mezcla de reacción se dejó madurar durante 1 h antes de que se enfriara a 5°C y se agitara durante 30 min. Después, la suspensión se transfirió a un recipiente de filtro y se aclaró con IPAc/heptano (2 x 3 ml/g de IPAc frío al 15%) y heptano (5 ml/g). El sólido de color beige residual se secó en una corriente de nitrógeno durante 18 h (se descubrió que el producto estaba seco y tenía <0,3% en peso de disolventes). Se aislaron 1,2 kg de E-5 en forma de un sólido de color beige claro (99,4 LCAP, > 99,5% de ee, pd > 99,5%, nivel de Pd de 8 ppm y KF de 0,1). Datos para E-5: HRMS m/z (M+H): 421,2067, encontrado. 421,2035, requerido.

MA

EJEMPLO F



5 2-(((3R,6R)-1-[5-Bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina (F-2)

A una solución de 250 mg (1,12 mmol) de A-7, 299 mg (1,12 mmol) de F-1 (preparado de una manera análoga a A-8 partiendo de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico), 182 mg (1,34 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 0,47 ml (3,34 mmol) de trietilamina en 3 ml de DMF se le añadieron 321 mg (1,67 mmol) de EDC y la reacción se agitó durante 4 h a 50°C. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar F-2 en forma de una goma. Datos para F-2: LC/MS: tr = 2,64 min; m/z (M + H) = 474,1 encontrado; 474,1 requerido.

15 3-(((2R,5R)-5-(((5-Fluoropiridin-2-il)oxi)metil))-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (F-3)

Se burbujeó monóxido de carbono a través de una solución de 529 mg (1,12 mmol) de F-2, 25 mg (0,11 mmol) de acetato de paladio (II), 46 mg (0,11 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)-propano y 0,62 ml (4,5 mmol) de trietilamina en 15 ml de metanol y 7,5 ml de DMSO a 80°C durante 10 minutos. Después, la reacción se puso en un globo de monóxido de carbono y se agitó a 80°C durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre

148

MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar F-3 en forma de un sólido de color blanquecino. Datos para F-3: LC/MS: tr = 2,30; m/z (M + H) = 454,1 encontrado; 454,2 requerido.

5

Ácido 3-(((2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (F-4)

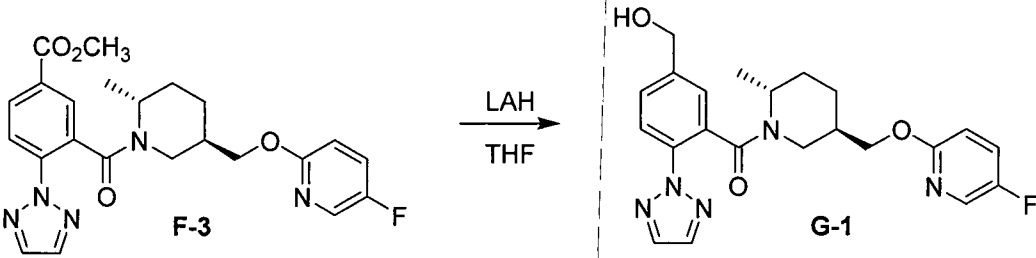
10

A 95 mg (0,21 mmol) de F-3 en 15 ml de 1:1:1 de MeOH/THF/H₂O se le añadieron 0,84 ml (0,84 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante tres horas a 50°C. La reacción se filtró, se concentró para retirar los disolventes orgánicos, se diluyó con EtOAc y se lavó tres veces con NaOH 1 M. Las capas acuosas se acidificaron con HCl 1 M, se lavaron tres veces con DCM y se secaron sobre MgSO₄. Después de la concentración por evaporación rotatoria, el residuo se suspendió en Et₂O/hexanos y se concentró para proporcionar F-4 en forma de un sólido de color blanco. Datos para F-4: LC/MS: tr = 2,02 min; m/z (M + H) = 440,2 encontrado; 440,2 requerido. HRMS (ESI) m/z (M+H): 440,1744, encontrado; 440,1729, requerido.

15

20

EJEMPLO G



[3-(((2R,5R)-5-((5-Fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol (G-1)

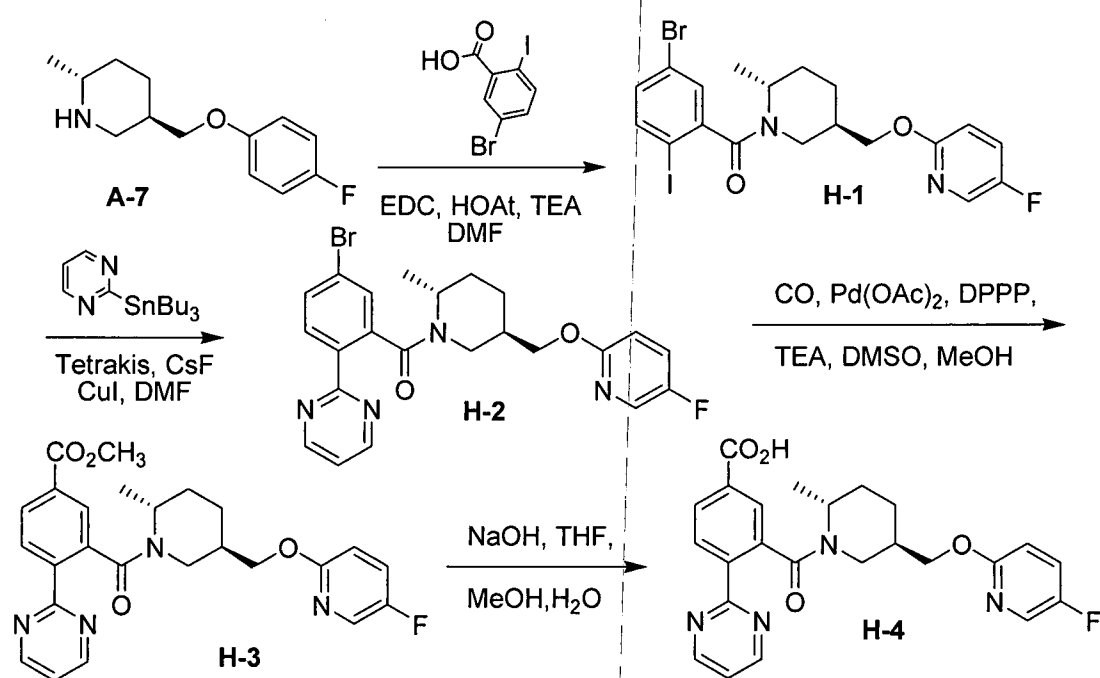
25

A 175 mg (0,39 mmol) de F-3 en 20 ml de THF a 0°C se le añadieron 1,89 ml (3,78 mmol) de una solución 2 M de hidruro de litio y aluminio en THF y la mezcla se agitó durante 3,5 horas mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 0,15 ml de agua, 0,15

ml de una solución acuosa al 15% de NaOH y 0,45 ml de agua y después se filtró a través de una capa de Celite. Después de la concentración por evaporación rotatoria, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexanos/EtOAc), se concentró, se suspendió en Et₂O/hexanos y se concentró de nuevo para proporcionar G-1 en forma de un sólido de color blanco. Datos para G-1: LC/MS: tr = 2,00 min; m/z (M + H) = 426,2 encontrado; 426,2 requerido. HRMS (ESI) m/z (M+H) 426,1943 encontrado; 426,1936 requerido.

10

EJEMPLO H



2-[[[(3R,6R)-1-(5-Bromo-2-iodobenzoyl)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-fluoropiridina (H-1)

15 A una solución de 350 mg (1,56 mmol) de A-7, 510 mg (1,56 mmol) de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico, 255 mg (1,87 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 0,65 ml (4,68 mmol) de trietilamina en 5 ml de DMF se le añadieron 449 mg (2,34 mmol) EDC y la reacción se agitó durante cuatro horas a 50°C. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso

20 saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar H-1 en forma de una goma.

150

Datos para H-1: LC/MS: tr = 2,81 min; m/z (M + H) = 533,0 encontrado; 533,0 requerido.

5 2-{4-Bromo-2-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il}carbonil}fenil}pirimidina (H-2)

10 A una suspensión de 230 mg (0,43 mmol) de H-1, 207 mg (0,56 mmol) de 2-tributilestanilpirimidina, 131 mg (0,86 mmol) de CsF y 8 mg (0,04 mmol) de CuI en 3 ml de DMF se le añadieron 50 mg (0,04 mmol) de tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) y la reacción se calentó en un microondas durante 10 minutos a 130°C. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar H-2 en forma de una goma de color amarillo. Datos para H-2: LC/MS: tr = 2,61 min; 15 m/z (M + H) = 485,1 encontrado; 485,1 requerido.

3-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il}carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoato de metilo (H-3)

20 Se burbujeó monóxido de carbono a través de una solución de 500 mg (1,03 mmol) de H-2, 23,1 mg (0,10 mmol) de acetato de paladio (II), 43 mg (0,10 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfino)-propano y 0,57 ml (4,1 mmol) de trietilamina en 15 ml de metanol y 7,5 ml de DMSO a 80°C durante 10 minutos. Después, la reacción se puso en un globo de monóxido de carbono y se agitó a 80°C durante 2,5 horas. La reacción se repartió entre EtOAc y 25 NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar H-3 en forma de un sólido de color blanquecino. Datos para H-3: LC/MS: tr = 2,30; m/z (M + H) = 465,2 encontrado; 465,2 requerido. HRMS (ESI) m/z (M+H) 465,1944 encontrado; 465,1933 requerido. 30

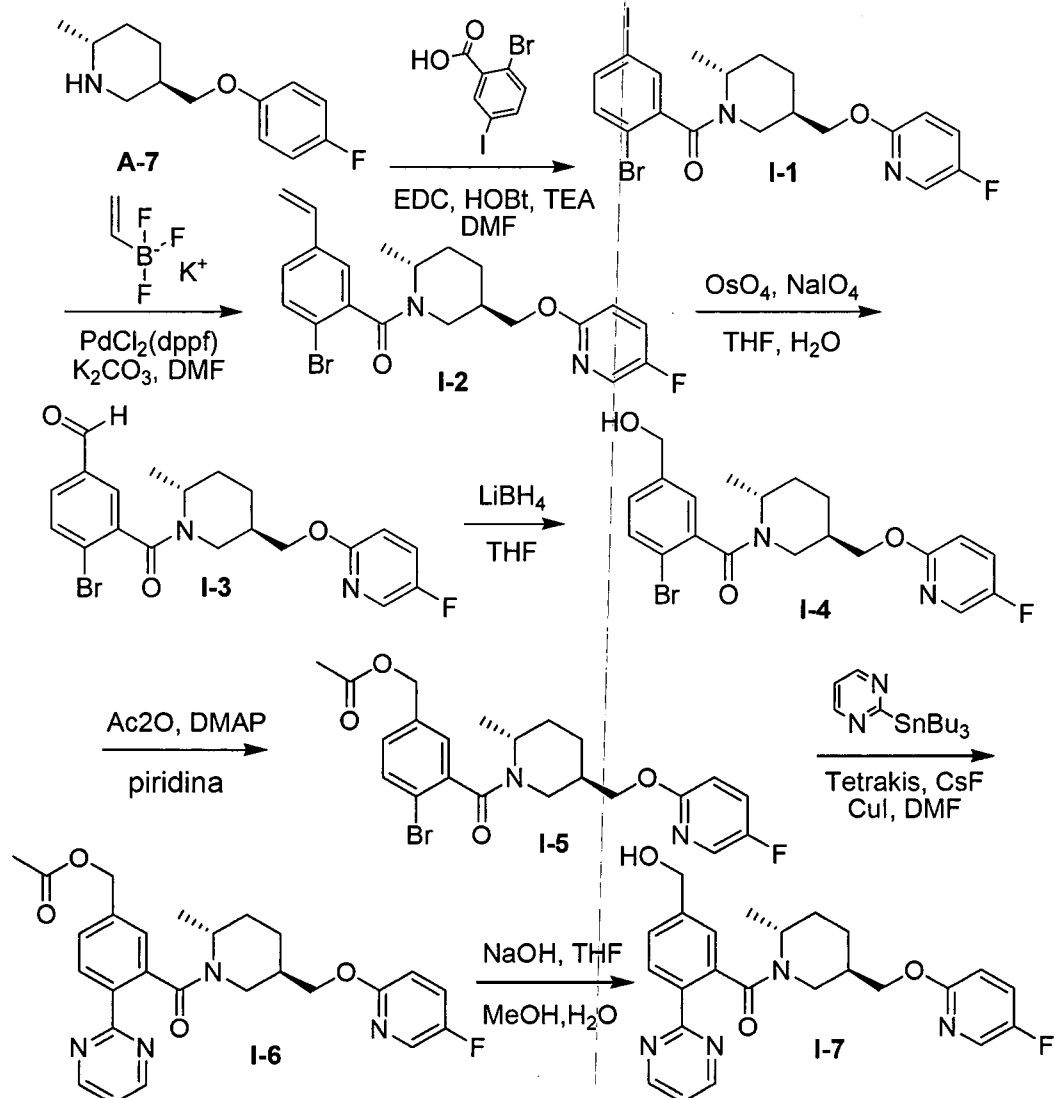
Ácido 3-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-

il) carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoico (H-4)

A 150 mg (0,32 mmol) de H-3 en 5 ml de cada uno de MeOH/THF/H₂O se le añadieron 0,97 ml (0,97 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 30 min a 50°C.

5 La reacción se neutralizó a pH = 7 con HCl 1 M y se lavó tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar H-4 en forma de un sólido de color blanquecino. Datos para H-4: LC/MS: tr = 1,91 min; *m/z* (M + H) = 451,2 encontrado; 451,2 requerido. HRMS (ESI) *m/z* (M+H) 451,1761 encontrado; 451,1776 requerido.

EJEMPLO I



2-[[[(3R,6R)-1-(2-Bromo-5-yodobenzoil)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-fluoropiridina (I-1)

A una solución de 3 g (13,4 mmol) de A-7, 4,59 g (14,1 mmol) de ácido 2-bromo-5-yodobenzoico, 2,46 g (16,1 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato y 5,6 ml (40,1 mmol) de trietilamina en 60 ml de DMF se le añadieron 3,85 g (20,1 mmol) EDC y la reacción se agitó durante dieciocho horas a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar I-1 en forma de una goma. Datos para I-1: LC/MS: tr = 2,75 min; m/z (M + H) = 532,9 encontrado; 533,0 requerido.

2-[[[(3R,6R)-1-(2-Bromo-5-vinilbenzoil)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi]-5-fluoropiridina (I-2)

A una suspensión de 6,85 g (12,9 mmol) de I-1, 2,24 g (16,7 mmol) de viniltrifluoroborato potásico y 5,33 g (38,5 mmol) de K₂CO₃ en 35 ml de DMF se le añadieron 940 mg (1,3 mmol) de PdCl₂(dppf) y la reacción se purgó con argón durante 5 minutos y después calentó a 85°C durante cuatro horas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar I-2 en forma de una goma. Datos para I-2: LC/MS: tr = 2,80 min; m/z (M + H) = 433,0 encontrado; 433,1 requerido.

4-Bromo-3-[[[(2R,5R)-5-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il]carbonil]benzaldehído (I-3)

A una solución de 4,2 g (9,7 mmol) de I-2 y 5,7 g (26,6 mmol) de peryodato sódico en 50 ml de THF y 20 ml de agua se le añadieron 1,42 ml (0,11 mmol) de una solución al 2,5% en peso de tetraóxido de osmio en terc-butanol y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas.

153

La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar I-3 en forma de una goma. Datos para I-3: LC/MS: tr = 2,38 min; m/z (M + H) = 435,0 encontrado; 435,1 requerido.

5

{4-Bromo-3-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil}metanol (I-4)

A una solución de 3,94 g (9,1 mmol) de I-3 en 50 ml de THF se le añadieron 5,4 ml (10,9 mmol) de una solución 2 M de borohidruro de litio en THF y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria para proporcionar I-4 en forma de una goma. Datos para I-4: LC/MS: tr = 2,16 min; m/z (M + H) = 437,0 encontrado; 437,1 requerido.

15

Acetato de 4-bromo-3-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}bencilo (I-5)

A una solución de 3,87 g (8,9 mmol) de I-4 y 22 mg (0,18 mmol) de DMAP en 50 ml de piridina se le añadieron 1,67 ml (17,7 mmol) de anhídrido acético y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar I-5 en forma de una goma. Datos para I-5: LC/MS: tr = 2,55 min; m/z (M + H) = 479,0 encontrado; 479,1 requerido.

25

Acetato de 3-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbencilo (I-6)

30

A una suspensión de 134 mg (0,28 mmol) de I-5, 310 mg (0,84 mmol) de 2-tributilestanilpirimidina, 170 mg (1,12 mmol) de CsF y 16 mg (0,08

154

mmol) de CuI en 3 ml de DMF se le añadieron 32 mg (0,03 mmol) de tetraquistrifenilfosfinapaladio (0) y la reacción se calentó en un microondas a 150°C durante 25 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos) para proporcionar I-6 en forma de una goma. Datos para I-6: LC/MS: tr = 2,26 min; *m/z* (M + H) = 479,1 encontrado; 479,2 requerido.

10 {3-(((2*R*,5*R*)-5-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol (I-7)

A 830 mg (1,74 mmol) de I-6 en 5 ml de cada uno de MeOH/THF/H₂O se le añadieron 5,2 ml (5,2 mmol) de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró para retirar los disolventes orgánicos y después se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃:EtOAc:MeOH/CHCl₃) y después de la concentración por evaporación rotatoria, el residuo se suspendió en Et₂O/hexanos y se concentró para proporcionar I-7 en forma de un sólido de color blanco. Datos para I-7: LC/MS: tr = 1,97 min; *m/z* (M + H) = 437,1 encontrado; 437,2 requerido. HRMS (ESI) *m/z* (M+H) 437,1966 encontrado; 437,1983 requerido.

Los siguientes compuestos se prepararon usando la metodología anterior, pero sustituyendo el reactivo sustituido apropiadamente, como se describe en los Esquemas de Reacción y Ejemplos anteriores. Los materiales de partida requeridos estaban disponibles en el mercado, se han descrito en la bibliografía o se sintetizan fácilmente por un especialista en la técnica de la síntesis orgánica sin experimentación excesiva. Algunos productos finales se purificaron por cromatografía ultrarrápida (SiO₂; EtOAc/hexanos u otro sistema de disolventes apropiado) y se aislaron en forma de la base libre; como alternativa, algunos productos se purificaron por

15

HPLC de fase inversa (CH₃CN/H₂O que contenía TFA al 0,1% como modificador) y se aislaron en forma de la sal TFA, en cuyo caso las masas indicadas y encontradas son para la base libre. Como alternativa, las fracciones que contenían el producto podían basificarse con NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar la base libre.

Cmp.	Estructura	Nombre	HRMS <i>m/z</i> (M+H)
<u>1-1</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	426,166 encontrado, 426,1646 requerido.
<u>1-2</u>		2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina	460,1955 encontrado, 460,1955 requerido.
<u>1-3</u>		2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	392,2095 encontrado, 392,2081 requerido.
<u>1-4</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	396,1831 encontrado, 396,1831 requerido.

186

<u>1-5</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	426,164 encontrado, 426,1646 requerido.
<u>1-6</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	409,2051 encontrado, 409,2035 requerido.
<u>1-7</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	410,1875 encontrado, 410,1875 requerido.
<u>1-8</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-1-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridina	414,1747 encontrado, 414,1736 requerido.
<u>1-9</u>		2-(((3R,6R)-1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina	430,1442 encontrado, 430,1441 requerido.
<u>1-10</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[(4-metilbifenil-2-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	419,2127 encontrado, 419,2129 requerido.

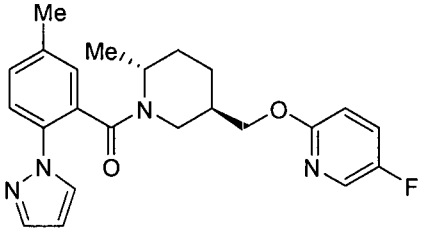
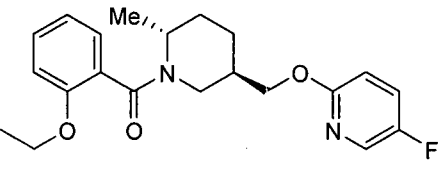
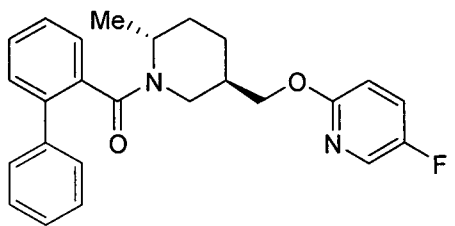
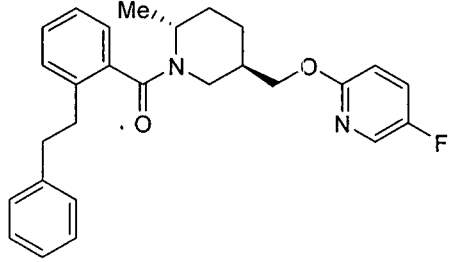
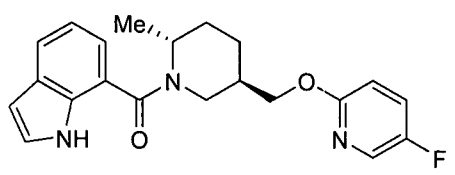
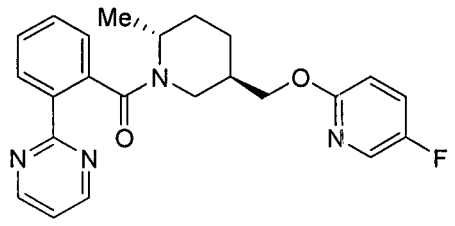
193

<u>1-11</u>		5-cloro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	426,1702 encontrado, 426,1691 requerido.
<u>1-12</u>		5-fluoro-4-metil-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	424,2145 encontrado, 424,2143 requerido.
<u>1-13</u>		2-metil-6-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	406,2241 encontrado, 406,2238 requerido.
<u>1-14</u>		5-metil-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	406,2241 encontrado, 406,2238 requerido.
<u>1-15</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-2-ilbenzoil)piperidin-3-il)metoxi)piridina	420,2082 encontrado, 420,2082 requerido.
<u>1-16</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-3-il)metoxi)piridina	442,1875 encontrado, 442,1901 requerido.(M + Na)

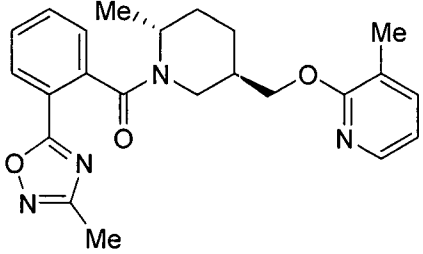
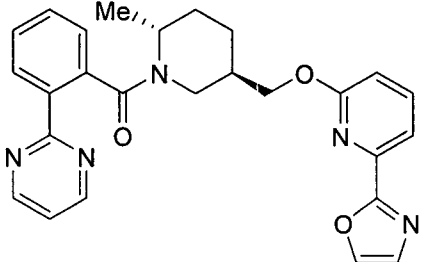
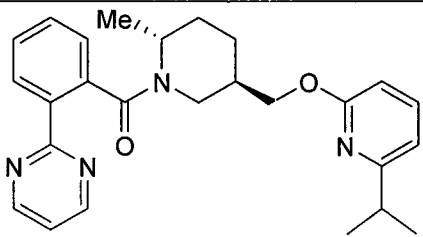
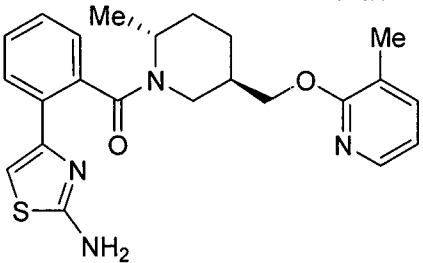
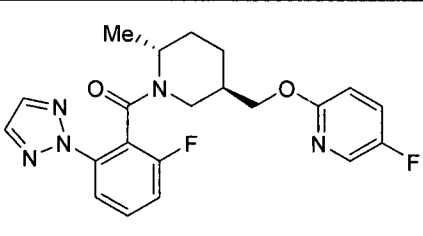
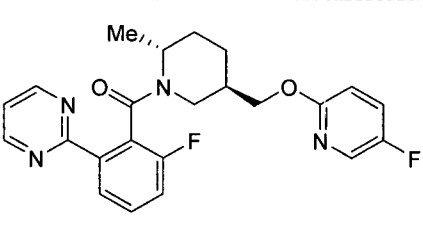
158

<u>1-17</u>		5-fluoro-2-((3R,6R)-1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metilbenzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridina	438,1966 encontrado, 438,1988 requerido.
<u>1-18</u>		2-{4-cloro-2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il}carbonil]fenil}pirimidina	441,1496 encontrado, 441,1488 requerido.
<u>1-19</u>		2-{4-fluoro-2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il}carbonil]fenil}pirimidina	425,1786 encontrado, 425,1784 requerido.
<u>1-20</u>		5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	426,1623 encontrado, 426,1646 requerido.
<u>1-21</u>		5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1H-pirazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	409,2013 encontrado, 409,2034 requerido.
<u>1-22</u>		5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-tetrazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	411,1917 encontrado, 411,1939 requerido.

159

<u>1-23</u>		5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1H-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	409,2020 encontrado, 409,2034 requerido.
<u>1-24</u>		2-(((3R,6R)-1-(2-etoxibenzoil)-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina	373,1924 encontrado, 373,1922 requerido.
<u>1-25</u>		2-(((3R,6R)-1-(bifenil-2-ilcarbonil)-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina	405,1975 encontrado, 405,1973 requerido.
<u>1-26</u>		5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[2-(2-feniletil)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	433,2287 encontrado, 433,2286 requerido.
<u>1-27</u>		7-(((2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-indol	368,1780 encontrado, 368,1769 requerido.
<u>1-28</u>		2-2-(((2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil]pirimidina	407,1879 encontrado, 407,1878 requerido.

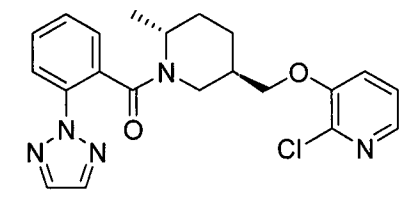
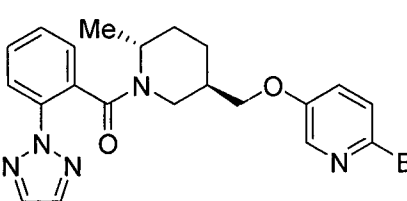
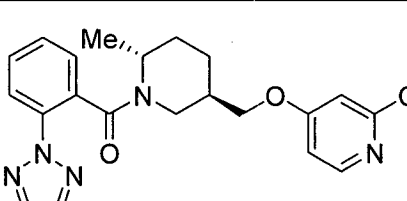
160

<u>1-29</u>		3-metil-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	407,2068 encontrado, 407,2078 requerido.
<u>1-30</u>		2-(2-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-metil-5-((6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)carbonil}fenil}pirimidina	456,2026 encontrado, 456,2030 requerido.
<u>1-31</u>		2-{2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((6-isopropilpiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil}pirimidina	431,2435 encontrado, 431,2442 requerido.
<u>1-32</u>		4-{2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-metil-5-((3-metilpiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)carbonil}fenil}-1,3-tiazol-2-amina	423,1842 encontrado, 423,1849 requerido.
<u>1-33</u>		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[2-fluoro-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridina	414,1738 encontrado, 414,1736 requerido.
<u>1-34</u>		2-{3-fluoro-2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil}pirimidina	425,1786 encontrado, 425,1784 requerido.

961

<u>1-35</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	396,1833 encontrado, 396,1830 requerido.
<u>1-36</u>		3-cloro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	412,1516 encontrado, 412,1535 requerido.
<u>1-37</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[2-(1H-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	395,1881 encontrado, 395,1878 requerido.
<u>1-38</u>		2-(((2R,5R)-5-{{{5-fluoropiridin-2-il}oxi}metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiridina	406,1924 encontrado, 406,1925 requerido.
<u>1-39</u>		5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-{{{4-fenilpiridin-3-il}carbonil}piperidin-3-il)metoxi)piridina	406,1931 encontrado, 406,1925 requerido.
<u>1-40</u>		3-{{{2R,5R}-5-{{{5-fluoropiridin-2-il}oxi}metil}-2-metilpiperidin-1-il}carbonil}-2-fenilpiridina	406,1936 encontrado, 406,1925 requerido.

162

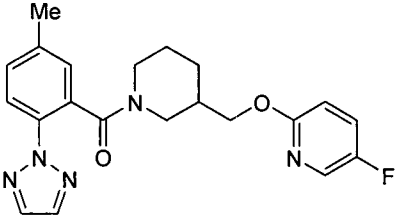
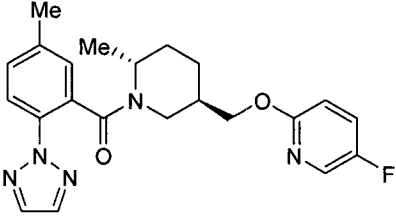
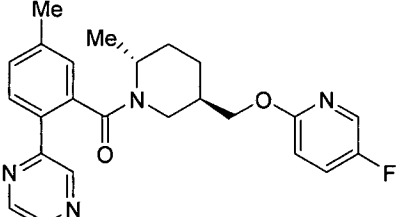
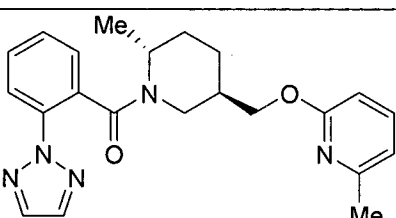
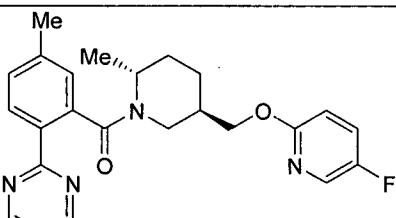
<u>1-41</u>		2-cloro-3-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	412,1552 encontrado, 412,1535 requerido.
<u>1-42</u>		2-bromo-5-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	456,1039 encontrado, 456,1030 requerido.
<u>1-43</u>		2-cloro-4-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	412,1553 encontrado, 412,1535 requerido.

103

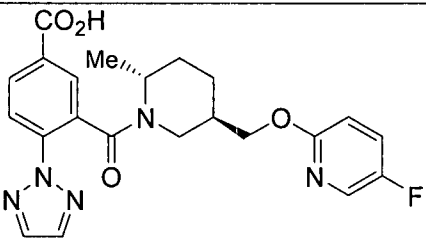
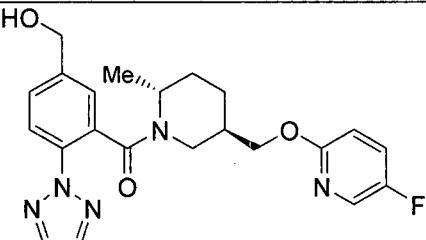
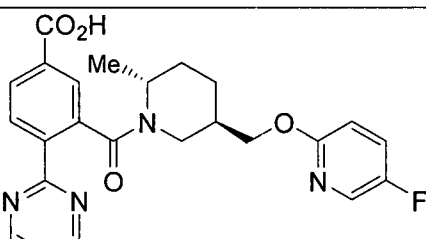
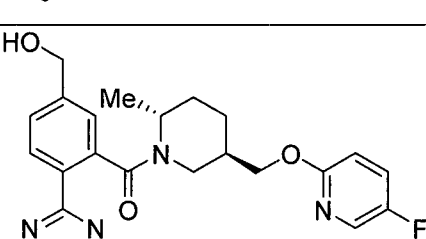
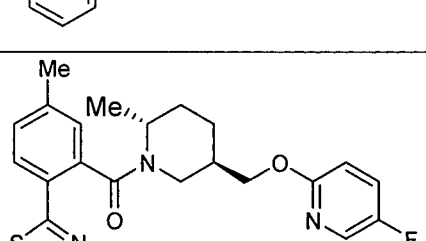
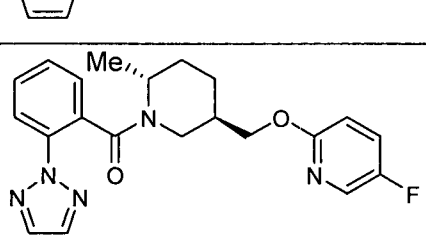
TABLA 2

La Tabla 2 muestra los datos representativos para los compuestos de los Ejemplos como antagonistas del receptor de orexina OX1R y/o OX2R que se determinaron por los ensayos anteriores.

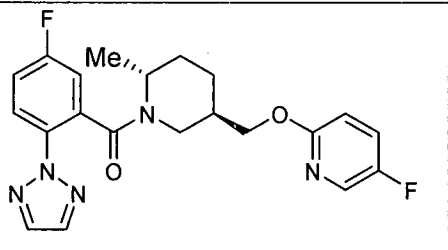
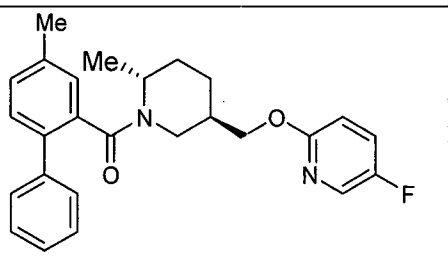
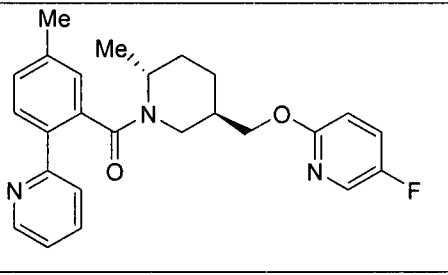
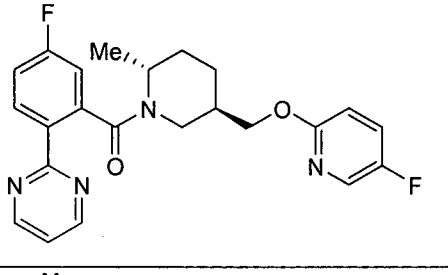
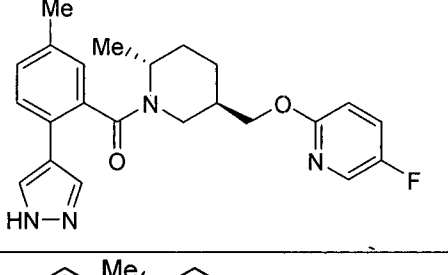
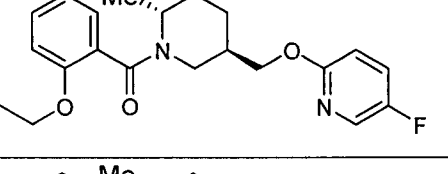
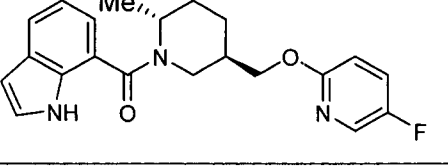
5

Cmp.	Estructura	K _i de OX1R (nM)	K _i de OX2R (nM)
<u>2-1</u>		96	29
<u>A-9</u>		1,0	0,24
<u>B-3</u>		3,3	0,54
<u>C-4</u>		22	0,67
<u>E-5</u>		2,9	0,31

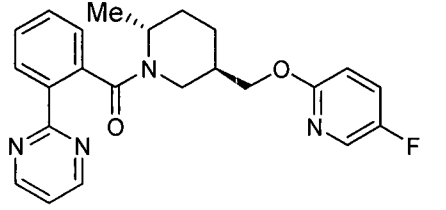
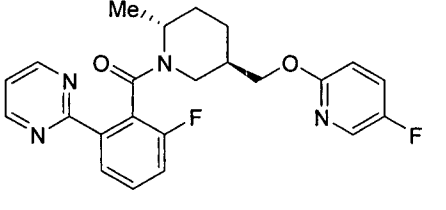
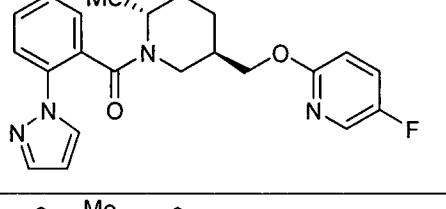
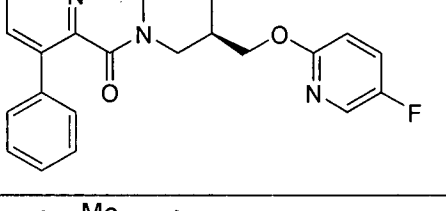
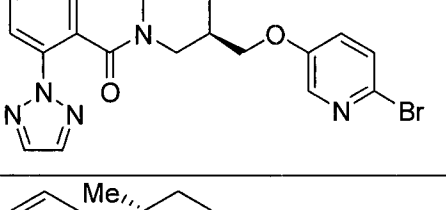
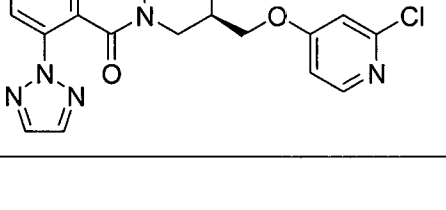
169

<u>F-4</u>		260	410
<u>G-1</u>		14	1,7
<u>H-4</u>		84	37
<u>I-7</u>		30	2,0
<u>1-1</u>		1,8	0,24
<u>1-4</u>		12	0,37

165

<u>1-8</u>		6,8	0,50
<u>1-10</u>		0,71	0,08
<u>1-15</u>		3,2	0,35
<u>1-19</u>		10	0,53
<u>1-21</u>		7,1	0,48
<u>1-24</u>		36	1,7
<u>1-27</u>		75	10

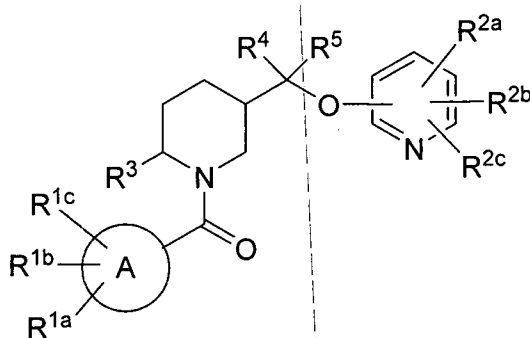
bb

<u>1-28</u>		17	0,67
<u>1-34</u>		8,2	0,68
<u>1-37</u>		55	1,5
<u>1-38</u>		86	1,9
<u>1-42</u>		64	3,8
<u>1-43</u>		140	22

Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con respecto a ciertas realizaciones particulares de la misma, los especialistas en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, eliminaciones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



I

en el que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo;

R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} pueden estar ausentes si la valencia de A^1 no permite dicha sustitución

y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 (donde si m es 0 o n es 0, está presente un enlace) y donde el alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo C_{2-4} , donde el alquinilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

168

(10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, donde R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- (c) alquenilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- (d) alquinilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- (e) cicloalquilo C_{3-6} que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,
- (f) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por R^{13} , y
- (g) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido por R^{13} ,

(11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

(12) $-S(O)_q-R^{12}$, donde q es 0, 1 ó 2 y donde R^{12} se selecciona entre las definiciones de R^{10} y R^{11} ,

(13) $-CO_2H$,

(14) $-CN$, y

(15) $-NO_2$;

R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) hidroxilo,

(4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

(5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

(6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

(7) $-(C=O)_m$ -alquinilo C_{2-4} , donde el alquinilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

(8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo

169

está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,

- 5 (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$, y
- 10 (15) $-NO_2$;

R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ;

- 15 R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} , o R^4 y R^5 pueden unirse para formar un cicloalquilo C_{3-6} con el átomo de carbono al que están unidos, donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{13} ;

20

R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) hidroxilo,
- 25 (3) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo C_{1-6} , donde el alquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (4) $-O_n$ -perfluoroalquilo (C_{1-3}),
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , donde el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 30 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo C_{2-4} , donde el alquenilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo C_{2-4} , donde el alquinilo está sin sustituir o

170

sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,

- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, donde el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- 5 (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, donde el heterociclo está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre R^{14} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
- 10 (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$, y
- (15) $-NO_2$;

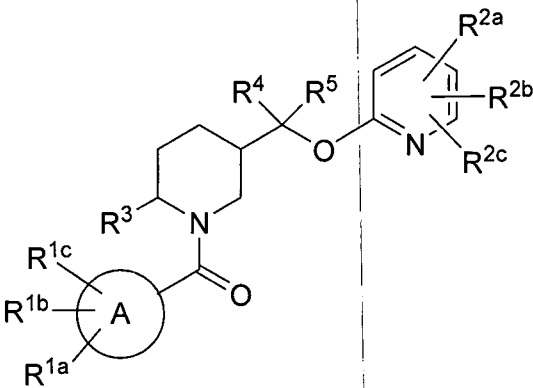
R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 (1) hidroxilo,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo C_{1-6} ,
- (4) -cicloalquilo C_{3-6} ,
- (5) -O-alquilo C_{1-6} ,
- 20 (6) -O(C=O)-alquilo C_{1-6} ,
- (7) -NH-alquilo C_{1-6} ,
- (8) fenilo,
- (9) heterociclo,
- (10) $-CO_2H$, y
- 25 (11) $-CN$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 de la fórmula Ia:

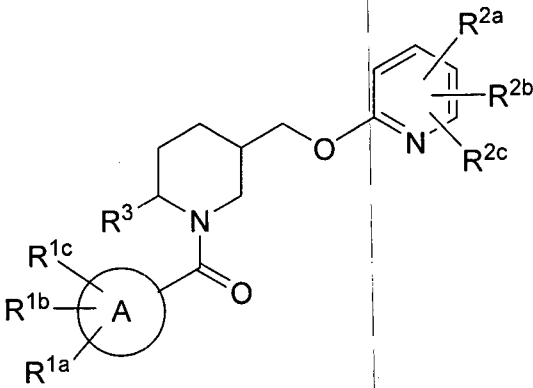
Handwritten mark resembling a stylized 'M' or '17'.



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

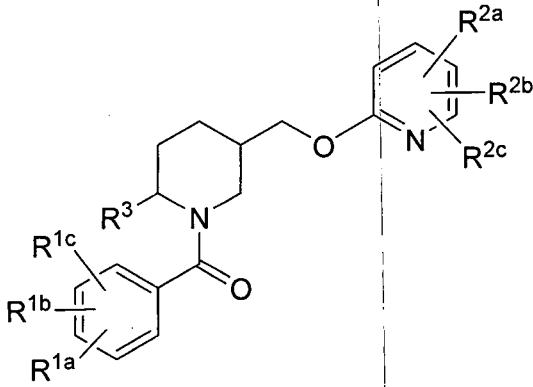
5 3. El compuesto de la Reivindicación 2 de la fórmula Ib:



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. El compuesto de la Reivindicación 3 de la fórmula Ic:

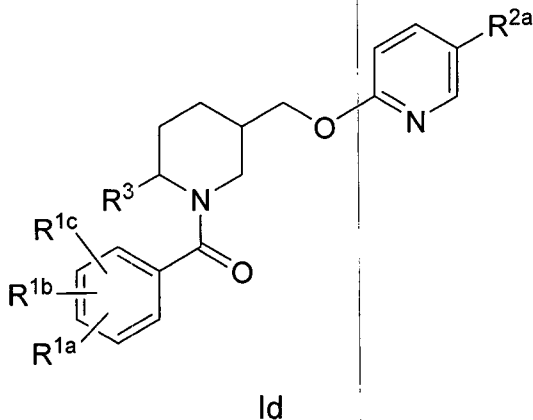


Ic

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

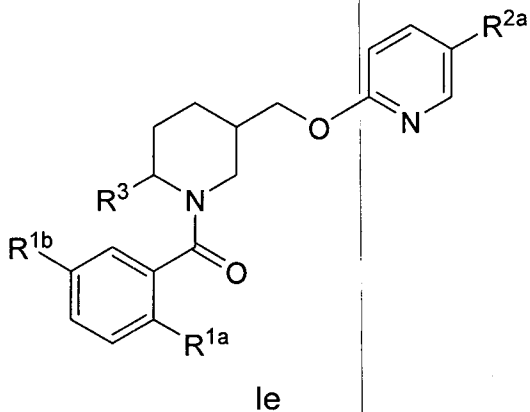
172

5. El compuesto de la Reivindicación 4 de la fórmula Id:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 5 de la fórmula Ie:



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que A¹ es fenilo.

8. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que A¹ es heteroarilo.

15

9. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,

20

173

- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, fenilo o naftilo,
- (5) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo,
- 5 (6) heteroarilo, donde el heteroarilo se selecciona entre triazolilo, oxazolilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- 10 (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂,
- (8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂, y
- (9) -NH-alquilo C₁₋₆, o -N(alquil C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆ o -NO₂.
- 15

10. El compuesto de la Reivindicación 9 en el que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- 20 (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo o naftilo,
- (5) -O-alquilo C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo,
- 25 (6) heteroarilo, donde el heteroarilo se selecciona entre triazolilo, oxazolilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₆, y
- (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₆.
- 30

11. El compuesto de la Reivindicación 10 en el que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se

seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) cloro,
 - (3) fluroro,
 - (4) metilo,
 - (5) triazolilo,
 - (6) oxazolilo,
 - (7) pirimidinilo, y
 - (8) fenilo.

10

12. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) hidroxilo,
 - (4) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo o naftilo,
 - (5) -O-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo o fenilo,
 - (6) heteroarilo, donde el heteroarilo se selecciona entre pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o -NO₂,
 - (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o -NO₂,
 - (8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o -NO₂, y
 - (9) -NH-alquilo C_{1-6} , o -N(alquil C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), que está sin sustituir o sustituido por halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o -NO₂.
- 20
- 25
- 30

13. El compuesto de la Reivindicación 12 en el que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se

178

seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5
- (1) hidrógeno,
 - (2) halógeno,
 - (3) alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno,
 - (4) -O-alquilo C_{1-6} , que está sin sustituir o sustituido por halógeno,
 - y
 - (5) -NH-alquilo C_{1-6} , o -N(alquil C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), que está sin sustituir o sustituido por halógeno.

- 10
14. El compuesto de la Reivindicación 13 en el que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 15
- (1) hidrógeno,
 - (2) cloro,
 - (3) fluór,
 - (4) bromo,
 - (5) metoxi,
 - (6) t-butoxi,
 - (7) difluorometilo, y
 - (8) trifluorometilo.

20

15. El compuesto de la Reivindicación 14 en el que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- 25
- (1) hidrógeno,
 - (2) fluór, y
 - (3) trifluorometilo.

30

16. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R^3 es hidrógeno, metilo o etilo.

17. El compuesto de la Reivindicación 16 en el que R^3 es metilo.

18. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que R^4 es hidrógeno o

12/6

alquilo C₁₋₆ y R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

19. El compuesto de la Reivindicación 18 en el que R⁴ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno.

5

20. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:

5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

10

5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

5-fluoro-2-(((3S,6S)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

5-fluoro-2-(((3R,6S)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

15

5-fluoro-2-(((3S,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

2-{2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirazina;

20

2-{2-(((2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirazina;

2-{2-(((2S,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirazina;

2-{2-(((2R,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirazina;

25

2-{2-(((2S,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirazina;

2-metil-6-((6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

30

2-metil-6-(((3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

2-metil-6-(((3S,6S)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

- 2-metil-6-(((3R,6S)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 2-metil-6-(((3S,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 5 2-{2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirimidina;
- 2-{2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirimidina;
- 10 2-{2-[(2S,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirimidina;
- 2-{2-[(2R,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirimidina;
- 2-{2-[(2S,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-metilfenil}pirimidina;
- 15 ácido 3-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
- ácido 3-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
- ácido 3-[(2S,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
- 20 ácido 3-[(2R,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
- ácido 3-[(2S,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
- 25 [3-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
- [3-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
- [3-[(2S,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
- 30 [3-[(2R,5S)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;

- [3-(((2S,5R)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 ácido 3-[(5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoico;
- 5 ácido 3-(((2R,5R)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoico;
 ácido 3-(((2S,5S)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoico;
- 10 ácido 3-(((2R,5S)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoico;
 ácido 3-(((2S,5R)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoico;
 {3-[(5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
- 15 {3-(((2R,5R)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
 {3-(((2S,5S)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
- 20 {3-(((2R,5S)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
 {3-(((2S,5R)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
- 25 5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)-5-(trifluorometil)piridina;
- 30 2-(((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)-5-(trifluorometil)piridina;
 2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

77

- 2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5-fluoro-2-((6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5
5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5-fluoro-2-((6-metil-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
10
5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5-fluoro-2-((6-metil-1-[(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
15
5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5-fluoro-2-((1-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridina;
20
5-fluoro-2-((3R,6R)-1-[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridina;
2-((1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina;
25
2-((3R,6R)-1-[5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina;
5-fluoro-2-((6-metil-1-[(4-metilbifenil-2-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[(4-metilbifenil-2-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
30
5-cloro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;

150

- 5-cloro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 5-fluoro-4-metil-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 5 5-fluoro-4-metil-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 2-metil-6-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 2-metil-6-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 10 5-metil-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 5-metil-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 15 5-fluoro-2-[[6-metil-1-(5-metil-2-piridin-2-ilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]piridina;
- 5-fluoro-2-[[((3R,6R)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-2-ilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi)piridina;
- 5-fluoro-2-[[6-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi]piridina;
- 20 5-fluoro-2-[[((3R,6R)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-3-il]metoxi)piridina;
- 5-fluoro-2-({1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metilbenzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 25 5-fluoro-2-((3R,6R)-1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metilbenzoil]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridina;
- 2-{{4-cloro-2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 2-{{4-cloro-2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 30 2-{{4-fluoro-2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;

181

- 2-{4-fluoro-2-(((2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
5-fluoro-2-({6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
5
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
5-fluoro-2-({6-metil-1-[5-metil-2-(1H-pirazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
10
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1H-pirazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
5-fluoro-2-({(6-metil-1-[5-metil-2-(2H-tetrazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-tetrazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
15
5-fluoro-2-({6-metil-1-[5-metil-2-(1H-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1H-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
20
2-{{1-(2-etoxibenzoil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi}-5-fluoropiridina;
2-{{(3R,6R)-1-(2-etoxibenzoil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi}-5-fluoropiridina;
2-{{1-(bifenil-2-ilcarbonil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi}-5-fluoropiridina;
2-{{(3R,6R)-1-(bifenil-2-ilcarbonil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi}-5-fluoropiridina;
25
5-fluoro-2-({6-metil-1-[2-(2-feniletil)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(2-feniletil)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
30
7-[(5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-indol;
7-(((2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1H-indol;

182

- 2-{2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 2-{2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 5 3-metil-2-({6-metil-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 3-metil-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 10 2-(2-{2-metil-5-({6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)oxi}metil)piperidin-1-il}carbonil]fenil}pirimidina;
- 2-(2-{[(2R,5R)-2-metil-5-({6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)oxi}metil]piperidin-1-il}carbonil]fenil}pirimidina;
- 2-{2-[(5-[(6-isopropilpiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 15 2-{2-[(2R,5R)-5-[(6-isopropilpiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 4-{2-[(2-metil-5-({(3-metilpiridin-2-il)oxi}metil)piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;
- 4-{2-[(2R,5R)-2-metil-5-({(3-metilpiridin-2-il)oxi}metil)piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;
- 20 5-fluoro-2-({1-[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-1-[2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 25 2-{3-fluoro-2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 2-{3-fluoro-2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
- 5-fluoro-2-({6-metil-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 30 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;



- 3-cloro-2-({6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 3-cloro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 5 5-fluoro-2-({6-metil-1-[2-(1H-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(1H-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 10 2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiridina;
- 2-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiridina;
- 5-fluoro-2-({6-metil-1-[(4-fenilpiridin-3-il)carbonil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 15 5-fluoro-2-({(3R,6R)-6-metil-1-[(4-fenilpiridin-3-il)carbonil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 3-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2-fenilpiridina;
- 3-[(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-2-fenilpiridina;
- 20 2-cloro-3-({6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 2-cloro-3-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 25 2-bromo-5-({6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 2-bromo-5-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 30 2-cloro-4-({6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina
- 2-cloro-4-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina

o un estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de los mismos.

5 21. Una composición farmacéutica que comprende un transportador inerte y un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 22. Un compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina.

15 23. Uso de un compuesto de la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de un trastorno del sueño.

20 24. Un método para mejorar la cantidad de sueño en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 25. Un método para tratar el insomnio en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

26. Un método para tratar o controlar la obesidad en un paciente mamífero que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de piridil piperidina que son antagonistas de los receptores de orexina y que son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades neurológicas y psiquiátricas en las que están implicados los receptores de orexina. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de dichas enfermedades en las que están implicados los receptores de orexina.

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/006563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D413/14 A61K31/4525 A61P25/00
A61K31/454 A61K31/4535 A61K31/506 C07D417/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/117669 A (PFIZER [US]; FUNK LEE ANDREW [US]; JOHNSON MARY CATHERINE [US]; KUNG P) 9 November 2006 (2006-11-09) claims 1-4,8-10 page 58; example 60	1,7,9, 10,12, 13,16, 18,19, 21,22
A	CAI J ET AL: "Antagonists of the orexin receptors" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 16, no. 5, 1 May 2006 (2006-05-01), pages 631-646, XP002458093 ISSN: 1354-3776 page 634, paragraphs 3.1,3.2 - page 639 -/--	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

2 September 2008

Date of mailing of the International search report

11/09/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/006563

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2008/065626 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD [CH]; AISSAOUI HAMED [FR]; BOSS CHRISTOPH) 5 June 2008 (2008-06-05) claims 1-10	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/006563

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006117669 A	09-11-2006	CA 2605985 A1 EP 1879863 A1	09-11-2006 23-01-2008
WO 2008065626 A	05-06-2008	NONE	



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-133050- -00000-0000

Fecha: 2009-11-23 16:48:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 188

arrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO INC

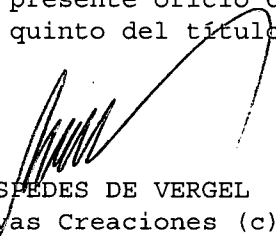
REFERENCIA	Radicación No.	09 133050
	Solicitud internacional	PCT/US2008/006563
	Fecha inicio fase nacional	23/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	911

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 ENE. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

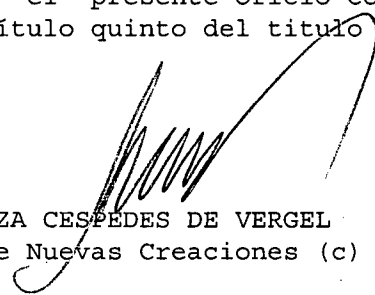
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO INC

REFERENCIA	Radicación No.	09 133050
	Solicitud internacional	PCT/US2008/006563
	Fecha inicio fase nacional	23/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	912

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 29 ENE. 2010
adpall