



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 340**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07848827 .7**

96 Fecha de presentación : **05.10.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2076508**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54 Título: **Compuestos de biaril éter urea.**

30 Prioridad: **18.10.2006 US 829966 P**
17.08.2007 US 965210 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.04.2011

73 Titular/es: **Pfizer Products Inc.**
Eastern Point Road
Groton, Connecticut 06340, US

72 Inventor/es: **Fay, Lorraine Kathleen;**
Johnson, Douglas Scott;
Lazerwith, Scott Edward;
Morris, Mark Anthony;
Wang, Lijuan Jane;
Meyers, Marvin Jay;
Kesten, Suzanne Ross y
Stiff, Cory Michael

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 340 T3

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

DESCRIPCIÓN

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos de biaril éter urea y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. La invención también se refiere a los procedimientos para la preparación de los compuestos, intermedios usados en su preparación, composiciones que contienen los compuestos, y los usos de los compuestos en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH).

Antecedentes de la invención

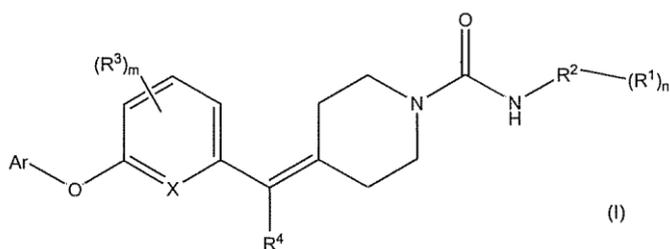
Las amidas de ácidos grasos representan una familia de lípidos bioactivos con diversos efectos celulares y fisiológicos. La amidas de ácidos grasos se hidrolizan a sus correspondientes ácidos grasos mediante una enzima conocida como amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). La FAAH es una serina hidrolasa de membrana integral responsable de la hidrólisis de un número de amidas de ácidos grasos primarias y secundarias, incluyendo los compuestos neuromoduladores anandamida y oleamida. Se ha mostrado que la anandamida (araquidonoil etanolamida) que posee propiedades analgésicas de tipo cannabinoide y está liberada por las neuronas estimuladas. Los efectos y los niveles endógenos de anandamida se incrementan con la estimulación del dolor, que implica su papel en la supresión de la neurotransmisión del dolor y analgesia del comportamiento. Apoyando esto, los inhibidores de la FAAH que elevan los niveles de anandamida en el cerebro han demostrado eficacia en los modelos animales de dolor, inflamación, ansiedad, y depresión. Lichtman, A. H. y col., (2004), J. Pharmacol. Exp. Ther. 311, 441 - 448; Jayamanne, A. y col., (2006), Br. J. Pharmacol. 147, 281 - 288; Kathuria, S. y col., (2003), Nature Med., 9, 76 - 81; Piomelli D. y col., (2005), Proc. Natl. Acad. Sci., 102, 18620 - 18625.

La publicación de solicitud de patente internacional WO 2006/074025 divulga varios derivados de piperidina y piperacina como inhibidores de la FAAH.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la FAAH y por lo tanto son útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente del dolor. Otras afecciones que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención son incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, emesis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos del movimiento, glaucoma, psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos cerebrovasculares, lesión cerebral, trastornos gastrointestinales, hipertensión o enfermedad cardiovascular.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula I



en la que:

cada R^1 es independientemente hidrógeno, -OH, halógeno, haloalquilo, -alquilo $C_1 - C_6$, -O -alquilo $C_1 - C_6$, -S -alquilo $C_1 - C_6$, arilo, heteroarilo, -O -arilo, -O -heteroarilo, -NH₂, -NHC(O)alquilo $C_1 - C_6$, -(CH₂)_{0 - 3}- cicloalquilo $C_3 - C_6$, -NHC(O) cicloalquilo $C_3 - C_6$, -NH alquilo $C_1 - C_6$, CN, -C(O)NR'R'' o -C(O) alquilo $C_1 - C_6$; estando cada grupo R^1 -alquilo $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con un grupo -O- alquilo $C_1 - C_6$ o de 1 a 3 sustituyentes -OH.

R' y R'' se seleccionan independientemente de entre H o alquilo $C_1 - C_6$;

R^2 es arilo, heteroarilo, -C(O) - arilo, o -C(O)-heteroarilo;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo, - alquilo $C_1 - C_6$, -O -alquilo $C_1 - C_6$, -S -alquilo $C_1 - C_6$, -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo $C_3 - C_6$, -S -cicloalquilo $C_3 - C_6$, y -O- cicloalquilo $C_3 - C_6$; dichos grupos R^3 -alquilo $C_1 - C_6$, -O -alquilo $C_1 - C_6$, -S -alquilo $C_1 - C_6$, -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo $C_3 - C_6$, -S - cicloalquilo $C_3 - C_6$, y O -cicloalquilo $C_3 - C_6$ están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes halógeno, haloalquilo, -O-haloalquilo, alquilo $C_1 - C_6$ u -O- (alquilo $C_1 - C_6$);

R^4 es hidrógeno, - alquilo $C_1 - C_6$, fenilo, -(CH₂)₀₋₃, cicloalquilo $C_3 - C_6$, o halógeno; estando dichos grupos R^4 -alquilo $C_1 - C_6$, fenilo y -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes halógeno, alquilo $C_1 - C_6$ u -O- (alquilo $C_1 - C_6$);

X es N, C o CH;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

Ar es arilo, -CH₂-arilo o heteroarilo, estando dichos grupos arilo CH₂-arilo, y heteroarilo opcionalmente e independientemente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -(CH₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₆, halógeno, haloalquilo, -O-haloalquilo, -C-(O) alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, -O-alqueno C₂-C₆, -O-alquino C₂-C₆, CN, arilo, heterociclo o heteroarilo; dichos sustituyentes alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₆, -C(O) alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, arilo, -CH₂-arilo, heterociclo y heteroarilo sobre Ar están opcionalmente e independientemente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -OH, o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se proporcionan grupos separados de compuestos, cada compuesto definido por la Fórmula I en la que Ar se selecciona del grupo de piridina, pirimidina, fenilo, bencilo, quinazolina, pirido[2,3-d]pirimidina, quinoxalina, benzotiazol o tiadiazol, cada uno opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente, y R¹, R², R³, R⁴, X, m y n son como se han definido anteriormente. Dentro de cada uno de estos grupos hay subgrupos de compuestos, y las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R² se selecciona entre el grupo de piridina, isoxazol, pirazina, piridazina, benzoisoxazol, fenilo, pirrolo[2,3-b]pirimidina, benzotriazol, pirazol, triazol, tiadiazol o tiazol, cada uno opcionalmente sustituido como se ha definido para la Fórmula I.

Un grupo de compuestos son los definidos por la Fórmula I en la que Ar es fenilo, pirimidinilo, piridilo, benzotiazol; y R² es isoxazol, piridilo, pirazinilo, o piridazinilo; m es 0, 1 ó 2; n es 0 a 2; y X es C o CH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Dentro de este grupo están los compuestos en los que Ar está sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados entre haloalquilo, O-haloalquilo, -alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -(CH₂)₀₋₃-cicloalquilo C₃-C₆, halógeno o CN, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también se refiere, en parte, a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. La referencia a uno o más compuestos en el presente documento se entiende que incluye los descritos y/o específicamente citados en el presente documento, incluyendo los compuestos siguientes dentro de la Fórmula I y la Fórmula II y los compuestos citados específicamente en el presente documento.

La invención también divulga, en parte, a procedimientos de tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la FAAH, incluyendo dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, emesis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, trastornos del movimiento, glaucoma, psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos cerebrovasculares, lesión cerebral, trastornos gastrointestinales, hipertensión o enfermedad cardiovascular en un sujeto mediante la administración a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables del (de los) mismo (s).

Descripción detallada

Definiciones y abreviaturas

Esta divulgación usa las definiciones proporcionadas más adelante. Alguna de las fórmulas químicas pueden incluir un guión (“-”) para indicar un enlace entre átomos o incluir un punto de unión.

Grupos “sustituidos” son aquellos en los que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por uno o más átomos o grupos distintos de hidrógeno.

“Alquilo” se refiere a grupos hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada, que tienen, generalmente, un número especificado de átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₆). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pent-1-ilo, pent-2-ilo, pent-3-ilo, 3-metilbut-1-ilo, 3-metilbut-2-ilo, 2-metilbut-2-ilo, 2,2,2-trimetil-1-ilo, *n*-hexilo, y similares.

“Alqueno” se refiere a grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono insaturados, y que tienen un número especificado de átomos de carbono (es decir, alqueno C₂-C₆). Ejemplos de grupos alqueno incluyen, etenilo, 1-propen-1-ilo, 1-propen-2-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-buten-2-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metil-1-propen-1-ilo, 2-metil-1-propen-2-ilo, 1,3-butadien-1-ilo, 1,3-butadien-2-ilo, y similares.

“Alquino” se refiere a grupos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono, y que tienen un número especificado de átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquino incluyen, etinilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-1-ilo, 1-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 3-butin-2-ilo, 2-butin-1-ilo y similares.

“Alcanoilo” se refiere a alquil-C(O)-, en el que alquil es como se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos alcanoilo incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, hexanoilo y similares.

5 “Alcoxi” se refiere a grupos alquil-O- en los que las partes alquilo, que pueden ser de cadena lineal o ramificada, tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi, *t*-butoxi, *n*-pentoxi, *s*-pentoxi y similares. “Alqueniloxi” y “alquiniloxi” se refieren, respectivamente, a alquenil-O- y alquinil-O-, en los que las partes alquenilo y alquinilo tienen de 2 a 6 átomos de carbono y cada uno de ellos puede ser lineal o ramificado.

10 “Alcoxycarbonilo” se refiere a alquil-O-C(O)-, alquenil-O-C(O)-, alquinil-O-C(O)-, en los que alquilo, alquenilo, y alquinilo son como se han definido anteriormente. Ejemplos de grupos alcoxycarbonilo incluyen metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, *n*-propoxycarbonilo, *i*-propoxycarbonilo, *n*-butoxycarbonilo, *s*-butoxycarbonilo, *t*-butoxycarbonilo, *n*-pentoxycarbonilo, *s*-pentoxycarbonilo y similares.

“Halo” o “halógeno” se pueden usar indistintamente, y son flúor, cloro, bromo y yodo. Los términos “haloalquilo” u “-O-haloalquilo” se refieren, respectivamente, a grupos alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ sustituidos con uno o más halógenos. Ejemplos incluyen -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₃, -O-CF₃ y -OCH₂-CF₃.

15 “Cicloalquilo” se refiere a anillos hidrocarburos monocíclicos y bicíclicos saturados, teniendo, en general, un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo (es decir, cicloalquilo C₃ - C₇). Los grupos cicloalquilo pueden incluir uno o más sustituyentes. Los sustituyentes útiles incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoilo y halo, como se han definido anteriormente, e hidroxilo, mercapto, nitro, y amino. Ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo[1.1.0]butilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.1.0]pentilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[3.1.0]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.0]heptilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[4.1.0]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[4.1.1]octilo, biciclo[3.3.0]octilo, biciclo[4.2.0]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[4.3.0]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[4.2.2]decilo, biciclo[4.3.1]decilo, biciclo[4.4.0]decilo, biciclo[3.3.3]undecilo, biciclo[4.3.2]undecilo, biciclo[4.3.3]dodecilo y los similares.

25 “Cicloalquenilo” se refiere a anillos hidrocarburos monocíclicos y bicíclicos que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, teniendo, en general, un número especificado de átomos de carbono que comprenden el anillo (es decir cicloalquilo C₃-C₇). Los sustituyentes útiles incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alcanoilo, y halo, como se han definido anteriormente, e hidroxilo, mercapto, nitro, y amino y similares.

30 “Cicloalcanoilo” y “cicloalquenoilo” se refieren a cicloalquil-C(O)- y cicloalquenil-C(O)-, respectivamente. Ejemplos de grupos cicloalcanoilo incluyen ciclopropanoilo, ciclobutanoilo, ciclopentanoilo, ciclohexanoilo, cicloheptanoilo, 1-ciclobutenoilo, 2-ciclobutenoilo, 1-ciclopentenoilo, 2-ciclopentenoilo, 3-ciclopentenoilo, 1-ciclohexenoilo, 2-ciclohexenoilo, 3-ciclohexenoilo y similares.

35 “Cicloalcoxi” y “cicloalcoxycarbonilo” se refieren, respectivamente a cicloalquil-O- y cicloalquenil-O- y cicloalquil-O-C(O)- y cicloalquenil-O-C(O)-, donde cicloalquilo y cicloalquenilo se han definido anteriormente. Las referencias a cicloalcoxi y cicloalcoxycarbonilo en general incluyen un número especificado de átomos de carbono, excluyendo el carbono carbonilo. Ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopropoxi, ciclohexoxi, 1-ciclobutenoxi, 2-ciclobutenoxi, 1-ciclopentenoxi, 2-cicpentenoxi, 3- vpentenoxi, 1-ciclohexenoxi, 2-ciclohexenoxi, 3-vhexenoxi, y los similares. Ejemplos de cicloalcoxycarbonilo incluyen ciclopropoxycarbonilo, ciclobutoxycarbonilo, ciclopropoxycarbonilo, ciclohexoxycarbonilo, 1-ciclobutenoxycarbonilo, 2-ciclobutenoxycarbonilo, 1-ciclopentenoxycarbonilo, 2-ciclopentenoxycarbonilo, 3-ciclopentenoxycarbonilo, 1-ciclohexenoxycarbonilo, 2-ciclohexenoxycarbonilo, 3-ciclohexenoxycarbonilo y similares.

“Ariilo” y “arileno” se refieren a grupos carbocíclicos aromáticos monovalentes y divalentes monocíclicos o bicíclicos, tales como los grupos fenilo, bifenilo o naftilo.

45 “Heteroarilo” y “heteroarileno” se refieren a grupos aromáticos monovalentes o divalentes, conteniendo, respectivamente, de 1 a 4 heteroátomos de anillo seleccionados de O, S o N. Ejemplos de grupos arilo monocíclicos (y monovalentes) incluyen pirrolilo, furanilo, tiofeneilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y los similares. Los grupos definidos por -CH₂-arilo incluyen bencilo y -CH₂-naftilo.

55 Los grupos heteroarilo y heteroarileno también incluyen grupos bicíclicos, grupos tricíclicos, incluyendo sistemas de anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático. Ejemplos de grupos arilo multicíclicos (y monovalentes) incluyen pirenilo, carbazolilo, benzofuranilo, benzotiofeneilo, indolilo, benzoxazolilo, benzodioxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilobenzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolizino, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[1,5-a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-b]piridinilo, e imidazo[1,2-c]piridinilo, Otros

ejemplos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo; 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo, pirimido[4,5-d]pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, acridinilo, azocinilo, 4aH-carabzoliblo, cromanilo, crómenlo, indolenilo, indolinilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isindolinilo, pirimidinilo, pteridinilo, ftalazinilo, purinilo, piridazinilo, pirazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridilo, piridopirimidinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiantrenilo, xantenilo y similares.

Grupos arilo, arileno, heteroarilo y heteroarileno pueden incluir uno o más sustituyentes. Los sustituyentes útiles incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alcanóilo, cicloalcanóilo, cicloalquenoílo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, y halo, como se han definido anteriormente, e hidroxilo, mercapto, nitro, amino, alquilamino y similares.

“Heterociclo” y “heterociclilo” se refieren a anillos saturados o parcialmente insaturados o bicíclicos que tienen de 3 a 7 o de 7 a 11 miembros de anillo, respectivamente. Estos grupos tienen miembros de anillo hechos de átomos de carbono y entre 1 y 4 heteroátomos que se seleccionan cada uno de ellos independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, y pueden incluir cualquier grupo bicíclico en los que cualquiera de los heterociclos monocíclicos definidos anteriormente están condensados a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Los sustituyentes útiles incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alcanóilo, cicloalcanóilo, cicloalquenoílo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, y halo, como se han definido anteriormente, e hidroxilo, mercapto, nitro, amino, alquilamino y similares.

Ejemplos de heterociclos incluyen oxiranilo, tianilo, aziridinilo, oxetanilo, tiatanilo, azetidino, tetrahidrotiofeneílo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 1,4-dioxanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, 1,4-azatiano, oxepanilo, tiepanilo, azepanilo, 1,4-dioxepanilo, 1,4-oxatiepanilo, 1,4-oxaazepanilo, 1,4-ditiepanilo, 1,4-tiazepanilo, 1,4-diazepanilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 2H-piranilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridinilo, carbolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, 4*H*-quinolizino, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazanilo, tiadiazolilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, triazinilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,5-triazolilo.

“Heteroarilo” y “heteroarileno” se refieren, respectivamente, a grupos heterociclos o heterociclicos monovalentes y divalentes, como se han definido anteriormente, que son aromáticos. Los grupos heteroarilo y heteroarileno representan un subconjunto de grupos arilo y arileno, respectivamente.

“Arilcarbonilo” y “heteroarilcarbonilo” se refieren, respectivamente, a aril-C(O)- y heteroaril-C(O), donde arilo y heteroarilo se han definido anteriormente. Ejemplos incluyen fenilcarbonilo, imidazol-2-il-metilcarbonilo y similares. “Sujeto” se refiere a un mamífero, incluyendo seres humanos. “Tratar” se refiere a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir un trastorno o afección al cual se aplica tal término, o a revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir uno o más síntomas de tal trastorno o afección. “Cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que se puede usar para tratar un sujeto, dicha cantidad puede depender del peso y de la edad del sujeto, y de la vía de administración, entre otras cosas. “Excipiente” o “adyuvante” se refiere a cualquier sustancia en una formulación farmacéutica que no es un ingrediente farmacéutico activo (IFA). “Composición farmacéutica” se refiere a la combinación de una o más sustancias farmacológicas y uno o más excipientes. “Producto farmacológico”, “forma de dosificación farmacéutica”, “forma de dosificación”, “forma de dosificación final” y similares, se refieren a una composición farmacéutica que se administra a un sujeto en necesidad de tratamiento y generalmente puede estar en la forma de comprimidos, cápsulas, soluciones o suspensiones líquidas, parches, películas y similares.

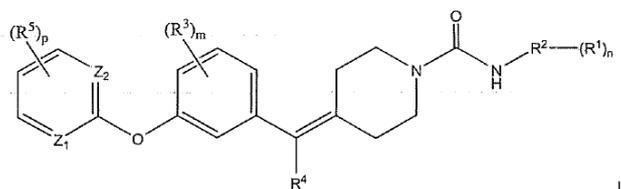
TABLA 1. Lista de abreviaturas

Abreviatura	Descripción
ACN	Acetonitrilo
ADP	Adenosina difosfato
IFA	Ingrediente farmacéutico activo
Boc	terc-butoxicarbonilo
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminetetraacético
Et	Etilo

	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Alcohol etílico
	H	hora(s)
5	K_i	constante de disociación de equilibrio para la Inhibición de la enzima
	k_{inact}	constante de velocidad de primer orden de la inactivación de la enzima a concentración de inhibidor infinita
10	k_{inact}/K_i	constante de velocidad de segundo orden ($M^{-1} s^{-1}$) que es una medida de la potencia inhibitora para un inhibidor irreversible
	Me	Metilo
	MeOH	Alcohol metílico
	Min	minuto(s)
15	NMP	N-metilpirrolidinona
	GP	Grupo protector
	PGLA	ácido poli(DL-láctico-coglicólico)
	PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
	TA	temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a 25°C)
20	s	segundo (s)
	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
	THF	Tetrahidrofurano
	THP	Tetrahidropirano
25	TIPS	triisopropilsililo
	% p	por ciento en peso (masa)

30 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I, Fórmula II y Fórmula III, compuestos mencionados específicamente más adelante, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son eficaces para inhibir la actividad de FAAH. La invención también se refiere a materiales y procedimientos para preparar los compuestos, las sales farmacéuticamente aceptables, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso para tratar una diversidad de trastornos tales como dolor, depresión, o ansiedad.

También se proporcionan compuestos de Fórmula II



en la que:

35 R^2 es un heterociclo de 5- ó 6 miembros que contiene un heteroátomo en el anillo de nitrógeno y teniendo opcionalmente un segundo heteroátomo en el anillo seleccionado entre O o N;

cada R^1 es independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -alquilo C_1-C_6 , -O -alquilo C_1-C_6 , -S-alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, $-NH_2$, $-NHC(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-NHC(O)$ cicloalquilo C_3-C_6 , $-NH$ -alquilo C_1-C_6 , CN, o $-C(O)$ alquilo C_1-C_6 ;

40 cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -alquilo C_1-C_6 , -O -alquilo C_1-C_6 , -S-alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo C_3-C_6 , -S- cicloalquilo C_3-C_6 , y O- cicloalquilo C_3-C_6 ; dichos grupos -alquilo C_1-C_6 , -O -alquilo C_1-C_6 , -S-alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo C_3-C_6 , -S-cicloalquilo C_3-C_6 , y O-cicloalquilo C_3-C_6 están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes halógeno, haloalquilo, -O-haloalquilo, alquilo C_1-C_6 u -O-(alquilo C_1-C_6);

R⁴ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, fenilo, -(CH₂)₀₋₃ -cicloalquilo C₃-C₆, o halógeno; estando dichos grupos -alquilo C₁-C₆, fenilo y -(CH₂)₀₋₃ -cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes halógeno, alquilo C₁-C₆ u -O-(alquilo C₁-C₆);

5 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -O-haloalquilo, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₀₋₃ -cicloalquilo C₃-C₆, CN, arilo, y heteroarilo; dichos grupos -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₆, arilo y heteroarilo están opcionalmente independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes -alquilo C₁-C₆, -OH, o halógeno;

m es 0, 1, 2, 3, ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

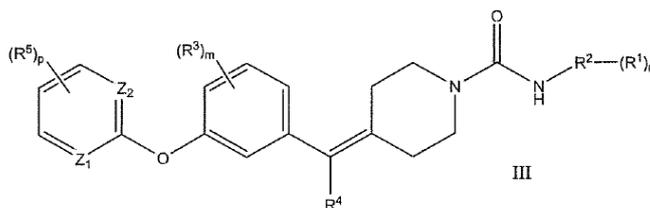
10 p es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

Z₁ y Z₂ se seleccionan independientemente de N, C, o CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Dentro de la Fórmula II están grupos separados de compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R² se selecciona entre piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, pirazol e isoxazol. R¹, R³, R⁴, R⁵, Z¹, Z², m, n, y p son como se han definido para la Fórmula II en cada uno de estos grupos designados por la definición de R². Dentro de cada uno de estos grupos están los subgrupos en los que el anillo de 6 miembros definido por Z¹ y Z² y opcionalmente sustituido con (R⁵)_p se selecciona entre fenilo, piridina o pirimidina. Dentro de cada uno de estos grupos y subgrupos dentro de las definiciones de la Fórmula II están subgrupos adicionales de los compuestos en los que R⁴ es H o -alquilo C₁-C₆; y R³ es H o -alquilo C₁-C₆; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Además se proporcionan compuestos de Fórmula III:



en la que:

cada R¹ es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, u -O-(alquilo C₁-C₆).

25 R² es un anillo de isoxazol o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo de nitrógeno;

cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₀₋₃ -cicloalquilo C₃-C₆, u -O-alquilo C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, fenilo, o halógeno;

30 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -O-haloalquilo, -alquilo C₁-C₆, -C(O)-alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₀₋₃ -cicloalquilo C₃-C₆, CN, arilo, y heteroarilo; dichos grupos -alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -(CH₂)₀₋₃ -cicloalquilo C₃-C₆, arilo y heteroarilo están opcionalmente independientemente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes -alquilo C₁-C₆, -OH, o halógeno;

m es 0, 1, 2, 3, ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

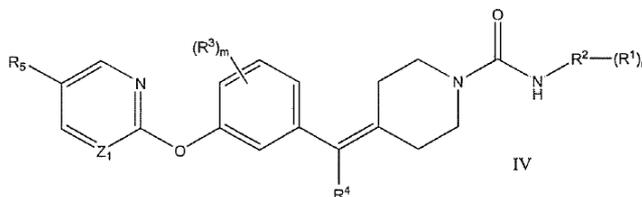
35 p es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

Z₁ y Z₂ se seleccionan independientemente entre N, C, o CH;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Los ejemplos de heterociclos aromáticos de 6 miembros representados por R² en los compuestos de fórmula III son grupos piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. Los compuestos de fórmula III incluyen aquellos en los que Z₁ es N; Z₂ es CH; p es 1, R⁵ es CF₃; R¹ es hidrógeno; y R² se selecciona entre piridina, piridazina, pirazina y pirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se proporcionan compuestos de Fórmula IV:



en la que:

cada R^1 es independientemente hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 , u -O- (alquilo C_1-C_6).

5 R^2 es piridina, pirazina, piridazina, o pirimidina;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C_1-C_6 , - $(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo C_3-C_6 , u -O-alquilo C_1-C_6 ;

R^4 es hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 , fenilo, o halógeno;

10 R^5 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -alquilo C_1-C_6 , o - $(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo C_3-C_6 ; y dicho -alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes -OH y - $(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo C_3-C_6 está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 sustituyentes halógeno u -OH;

m es 0, 1 ó 2;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

Z_1 se selecciona entre N o CH;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de Fórmula IV incluyen aquellos en los que R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -alquilo C_1-C_6 , - CF_3 o -cicloalquilo C_3-C_6 , o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se incluyen aquellos en los que R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -alquilo C_1-C_6 , - CF_3 o ciclopropilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los compuestos del presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen aquellos de Fórmula I y Fórmula II se pueden usar para tratar dolor (incluyendo dolor neuropático, dolor nociceptivo y dolor inflamatorio), incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, emesis, trastornos de movimiento, glaucoma, psoriasis, esclerosis múltiple, trastornos cerebrovasculares, lesión cerebral, trastornos gastrointestinales, hipertensión, o enfermedad cardiovascular; y trastornos del sistema nervioso central que incluyen ansiedad, depresión, trastornos del

25

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para alertar sobre el peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del ambiente externo. El sistema opera a través de un conjunto específico de neuronas sensoras primarias y se activa mediante estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1 - 164 para una revisión). Estas fibras sensoras se conocen como nociceptores y son característicamente axones de diámetro pequeño con velocidades lentas de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de estímulos nocivos y en virtud de su proyección topográficamente organizada a la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas de las que existen dos tipos principales, las fibras A-delta (mielinizadas) y las fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por las entradas de nociceptores se transfiere, después del procesamiento complejo en el asta dorsal, o bien

35

El dolor generalmente se puede clasificar como agudo o crónico. El dolor agudo comienza de repente y es de corta duración (usualmente doce semanas o menos). Está usualmente asociado con una causa específica tal como una lesión específica y es a menudo agudo y grave. Es el tipo de dolor que se puede producir después de lesiones específicas que resultan de cirugía, trabajo dental, torcedura, o esguince. El dolor agudo generalmente no da como resultado ninguna respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, típicamente persistente durante más de tres meses y conduciendo a problemas psicológicos y emocionales significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome de túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor de cáncer, dolor artrítico y dolor

45

Cuando se produce una lesión sustancial al tejido corporal, mediante enfermedad o trauma, las características

de la activación de nociceptores se alteran y existe sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación aumentada de dolor. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles, en la promoción de comportamientos protectores que pueden permitir que los procesos de reparación que tienen lugar. La expectación normal sería que la sensibilidad vuelva al valor normal una vez que la lesión ha sanado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura más que el proceso de curación y a menudo se debe a lesión en el sistema nervioso. Esta lesión a menudo conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con la inadaptación y actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, *Science*, 288, 1765 - 1768).

El dolor clínico está presente cuando una sensación de malestar y anormal destaca entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Tales síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente, o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer y col., 1994, *Textbook of Pain*, 13 - 44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden, por lo tanto, requerir estrategias de tratamiento diferentes. Por lo tanto, el dolor también se puede dividir en un número de subtipos diferentes de acuerdo a diferente patofisiología, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo está inducido por lesión de tejido o mediante estímulos intensos con el potencial para producir lesión. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos por los nociceptores en el sitio de lesión y activan neuronas de la médula espinal al nivel de su terminación. Esto después se transmite por encima del tracto espinal al cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994 *Textbook of Pain* 13 - 44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras delta A mielinizadas se transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudas y punzantes, mientras que las fibras C no mielinizadas se transmiten a una velocidad más lenta y conducen el dolor sordo o doloroso. El dolor nociceptivo agudo moderado a grave es una característica prominente de dolor por el trauma del sistema nervioso central, torceduras/esguinces, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor post - operatorio (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor de cáncer y dolor de espalda. El dolor de cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumor (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia de cáncer (por ejemplo, síndromes después de quimioterapia, síndromes de dolor después de cirugía crónica o síndromes después de radiación). El dolor de cáncer también se puede producir como respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda se puede deber a discos intervertebrales herniados o quebrados o anomalías de las articulaciones de facetas lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento posterior longitudinal. El dolor de espalda se puede resolver naturalmente pero en algunos pacientes, en los que dura por encima de 12 semanas, se llega a convertir en afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o provocado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El daño nervioso se puede provocar por trauma y enfermedad y así el término 'dolor neuropático' abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estas incluyen pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia post - herpética, neuralgia trigeminal, dolor de espalda, neuropatía de cáncer, neuropatía de VIH, dolor de miembros fantasma, síndrome de túnel carpiano, dolor después de apoplejía central, y dolor asociado a alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. A menudo está presente bastante después de que la causa original se haya disipado, comúnmente durando años, descendiendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y Mannion 1999 *Lancet* 353: 1959 - 1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd 1999 *Pain Supp.* 6: S141 - S147; Woolf y Mannion 1999 *Lancet* 353: 1959 - 1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y paroxísmico o dolor evocado anormal, tal como hiperalgesia (aumento de sensibilidad a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de procesos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesión de tejido o la presencia de sustancias extrañas, que dan como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo 1994: *Textbook of Pain* 45 - 56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en países desarrollados y artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto los factores genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson 1994 *Textbook of Pain* 397 - 407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad de articulaciones degenerativas, la mayoría de los cuales tienen por encima de 60 años de edad, y esto se espera que se incremente hasta 40 millones a medida que la edad de la población aumenta, haciendo de esto un problema de salud pública, de enorme magnitud (Houge y Mersfelder 2002 *Ann Pharmacother.* 36: 679 - 686; McCarthy y col., 1994 *Textbook of Pain* 387 - 395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa principal de incapacidad en la vejez. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que provoca artritis de la columna vertebral y articulaciones sacroilíacas. Varía entre episodios intermitentes de dolor de espalda que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica grave que ataca la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es dolor visceral que incluye dolor asociado a enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Dolor visceral es el dolor asociado a las vísceras, que abarca los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados que provocan dolor incluyen trastorno del intestino funcional (FBD) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de estados patológicos que son actualmente solamente moderadamente controlados, incluyendo, con respecto a FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable (IBS) y síndrome de dolor abdominal funcional (FAPS), y con respecto a IBD, enfermedad de Crohn, ileitis, y colitis ulcerosa, todos los cuales producen regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Se debe observar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de este modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo, dolor de espalda y dolor de cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

Dolor producido por trastornos músculo-esqueléticos, que incluyen mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoide), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis; dolor cardiaco y vascular, incluido el dolor provocado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma, e isquemia del músculo esquelético; dolor de cabeza tal como migrañas (incluyendo las migrañas con aura y las migrañas sin aura), cefalea en racimos, cefalea de tipo tensional, celalea mixta y cefalea asociada con trastornos vasculares; y dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor de oídos, síndrome de boca ardiente y dolor miofacial temporomandibular.

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar para tratar trastornos de SNC, incluyendo esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos de estado de ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, y trastornos cognitivos tales como delirio, demencia, y trastornos de amnesia. Los patrones para la diagnosis de estos trastornos se pueden encontrar en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4^o edición, 2000) de la Asociación Psiquiátrica Americana, que comúnmente se denomina *Manual DSM*.

Para los propósitos de esta divulgación, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos incluyen trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoaectivo, trastornos de ilusiones, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a la afección médica general, y trastorno psicótico inducido por sustancias, así como trastornos de movimiento inducidos por medicación, tales como parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación.

Los trastornos de estado de ánimo incluyen trastornos depresivos, tales como trastorno depresivo grave, trastorno distímico; trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo breve recurrente, trastorno depresivo postsicótico de esquizofrenia y episodio depresivo grave con esquizofrenia; trastornos bipolares, tales como trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia y trastorno bipolar con esquizofrenia; trastornos de estado de ánimo debido a la afección médica; y trastornos de estado de ánimo inducidos por sustancias.

Los trastornos de ansiedad incluyen ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, fobias sociales, (trastorno de ansiedad social), trastorno obsesivo - compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a afección médica, trastorno de ansiedad inducida por sustancias, y trastorno depresivo de ansiedad mixto.

Los trastornos del sueño incluyen trastornos de sueño primarios, tales como disomnio (insomnio primario, hipersomnio primario, narcolepsia, trastorno de sueño relacionado con la respiración, trastorno de sueño de los ritmos circadianos, privación del sueño, síndrome de la pierna inquieta, y movimientos de miembros periódicos) y parasomnio (trastorno de pesadillas, trastorno de terror de sueño, trastorno de sonambulismo, trastorno de comportamiento de sueño con movimiento rápido de ojos, y parálisis del sueño); trastorno de sueño relacionado con otro trastorno mental, incluyendo insomnio relacionado con esquizofrenia, trastornos depresivos, o vs de ansiedad, o hipersomnio asociado a trastornos bipolares; trastornos de sueño debido a afección médica; y vs de sueño inducido por sustancias.

Delirio, demencia, y amnesia y otros trastornos cognitivos, incluyen delirio debido a una afección médica general, delirio inducido por sustancias, y delirio debido a múltiples etiologías; demencia del tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a afecciones médicas generales, demencia debida al virus de inmunodeficiencia humana, demencia debida a trauma encefálico, demencia debida a la enfermedad de parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt - Jacob, demencia debida a otras afecciones médicas generales, demencia persistente inducida por sustancias, demencia debida a múltiples etiologías, trastornos amnésicos debidos a una afección médica general, y trastorno amnésico persistente inducido por sustancias.

Los trastornos inducidos por sustancias se refieren a aquellos que se producen por el uso de, abuso, dependencia de, o abstinencia de, una o más drogas o toxinas, incluyendo alcohol, anfetaminas o simpatomimético de acción similar, cafeína, hachís, cocaína, halucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina o que actúan de manera similar arilciclohexilaminas, y sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, entre otros.

5 La incontinencia urinaria incluye la pérdida involuntaria o accidental de orina debida a la incapacidad de contener o controlar la evacuación de orina. La incontinencia urinaria incluye incontinencia urinaria mixta, enuresis nocturna, incontinencia de desbordamiento, incontinencia por estrés, incontinencia urinaria transitoria e incontinencia de urgencia.

10 Los compuestos de Fórmula I, que incluyen los compuestos representados por la Fórmula II, y los compuestos mencionados específicamente anteriormente, pueden formar complejos, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables. Las sales incluyen sales de adición de ácidos (incluyendo diácidos) y sales básicas.

15 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, y ácidos fosforosos, así como sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos sulfónicos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenil sustituidos, ácidos hidroxil alcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Tales sales incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato, carbonato, bisulfato, sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato, cloruro, bromhidratom, bromuro, yodhidrato, yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orolato, oxalato, aalmitato, pamoato, fosfato, fosfato ácido, fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, y xifonato.

25 Las sales básicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales derivadas de bases, incluyendo cationes metálicos, tales como cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos, así como aminas. Los ejemplos de cationes de metales adecuados incluyen sodio (Na^+), potasio (K^+), magnesio (Mg^{2+}), calcio (Ca^{2+}), cinc (Zn^{2+}) y aluminio (Al^{3+}). Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen arginina, N,N'-dibenciletilendiamina, cicloprocaína, colina, dietilamina, dietanolamina, diciclohexilamina, etilendiamina, glicina, lisina, N-metilglucamina, olamina, 2-amino-2-hidroximetilpropano-1,3-diol, y procaína. Para una descripción de las sales de adición de ácido y básicas adecuadas, véase S. M. Berge y col., "Pharmaceutical Salts", 66 J. Pharm. Sci., 1 - 19 (1977); véase también Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2002).

30 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar usando diversos procedimientos. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar un compuesto con un ácido o base apropiado para proporcionar la sal deseada. Se puede hacer reaccionar un precursor del compuesto con un ácido o base para retirar un grupo protector lábil a ácido o base lábil o para abrir un grupo lactona o lactama del precursor. De manera adicional, se puede convertir una sal del compuesto en otra sal mediante tratamiento con un ácido o base apropiado o mediante contacto con una resina de intercambio iónico. Después de la reacción, después se puede aislar la sal mediante filtración si precipita en la solución, o mediante evaporación para recuperar la sal. El grado de ionización de la sal puede variar entre completamente ionizada y casi no ionizada.

40 Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir en un continuo de estados sólidos que varía entre totalmente amorfo y totalmente cristalino. Pueden también existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" describe un complejo molecular que comprende el compuesto y uno o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, EtOH). El término "hidrato" es un disolvente en el que el disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos en los que el disolvente puede estar isotópicamente sustituido (por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO)

45 Un sistema de clasificación actualmente aceptable para los solvatos e hidratos de compuestos orgánicos es uno que distingue entre solvatos e hidratos de sitio aislado, de canal y solvatos coordinados con ion metálico. Véase, por ejemplo, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995). Los solvatos e hidratos de sitio aislado son unos en los que las moléculas de disolvente (por ejemplo, agua) están aisladas del contacto directo entre sí mediante moléculas que intermedias del compuesto orgánico. En los solvatos de canal, las moléculas de disolvente caen en los canales reticulares donde están cerca de otras moléculas de disolvente. En los solvatos coordinados con iones metálicos, las moléculas de disolvente están unidas al ion metálico.

50 Cuando el disolvente o el agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o agua está unido débilmente, como en solvatos de canal y en compuestos higroscópicos, el contenido en agua o disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

55 Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden existir como complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el compuesto y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión de fármaco - huésped) y cocrystalos. Los últimos están definidos típicamente

como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos juntos mediante interacciones no covalentes, pero también podría ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocrystalos se pueden preparar mediante cristalización por fusión, mediante cristalización en disolventes, o mediante molienda física de los componentes juntos. Véase, por ejemplo, O. Almarsson y M. J. Zaworotko, Chem. Común., 17: 1889 – 1896 (2004).
 5 Para una revisión general de los complejos multicomponentes, véase J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 64 (8): 1269 – 88 (1975).

Los isómeros geométricos (cis / trans) se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía y cristalización fraccionada

10 “Tautómeros” se refiere a isómeros estructurales que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. La isomería tautómera (tautomería) puede tomar la forma de tautomería de protón en la que el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima, o tautomería de valencia en la que el compuesto contiene un resto aromático.

15 Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las variaciones isotópicas farmacéuticamente aceptables, en los que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica usualmente encontrada en la naturaleza. Los isótopos adecuados para inclusión en los compuestos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H , ^3H ; isótopos de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , isótopos de nitrógeno tales como ^{13}N y ^{15}N ; isótopos de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O , y ^{18}O ; isótopos de azufre, tal como ^{35}S ; isótopos de flúor tal como ^{18}F , isótopos de cloro, tal como ^{36}Cl , e isótopos de yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I . El
 20 uso de variaciones isotópicas (por ejemplo, deuterio ^2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que se producen por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación. De manera adicional, ciertas variaciones isotópicas de los compuestos descritos pueden incorporar un isótopo radiactivo (por ejemplo, tritio, ^3H , o ^{14}C) que pueden ser útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. La sustitución con isótopos de emisión de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}C y ^{13}N , pueden ser útiles
 25 en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar mediante procedimientos análogos a los descritos en otra parte en la descripción usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar de un reactivo no marcado.

30 Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar como formas cristalinas o amorfas, profármacos, metabolitos, hidratos, solvatos complejos, y tautómeros de los mismos, así como los compuestos isotópicamente marcados de los mismos. Se pueden administrar solos o en combinación con otro o con uno o más compuestos farmacológicamente activos que son diferentes de los compuestos descritos o mencionados específicamente en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En general, uno o más de estos compuestos se administran en forma de una composición farmacéutica (una
 35 formulación) en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La elección de excipientes depende del modo particular de administración, el efecto del excipiente en la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación, entre otras cosas. Las composiciones farmacéuticas útiles y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en A. R. Gennaro (ed) Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª edición, 2000).

40 Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar ingestión en cuyo caso el compuesto entra en el torrente sanguíneo mediante el tracto gastrointestinal. Como alternativa o de manera adicional, la administración oral puede implicar la administración mucosal (por ejemplo, administración bucal, sublingual, supralingual) de manera que el compuesto entra en el torrente sanguíneo a través de la mucosa oral.

45 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen sistemas sólidos, semisólidos y líquidos tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas blandas o duras que contienen multiparticulados o nanoparticulados, líquidos, o polvos, grageas que pueden estar llenas de líquido, gomas masticables; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales o mucoadhesivos.

50 Las formulaciones líquidas incluyen, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente comprenden un vehículo (por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado), y uno o más agentes emulsionantes, agentes de suspensión o ambos. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido (por ejemplo, a partir de un sobre).

55 Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden usar en formas de dosificación de disolución rápida, de desintegración rápida tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981 - 986 de. (2001).

Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el ingrediente farmacéuticamente activo (API) puede comprender entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 80% en peso de la forma de

- dosificación o más típicamente entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 60% en peso de la forma de dosificación. Además del API, los comprimidos pueden incluir uno o más agentes disgregantes, aglutinantes, diluyentes, tensioactivos, deslizantes, lubricantes, antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y enmascarados del sabor. Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón glicolato sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida por alquilo C₁₋₆, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el agente disgregante comprenderá entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 25% en peso o entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 20% en peso en peso de la forma de dosificación.
- Los aglutinantes generalmente se usan para impartir calidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.
- Los comprimidos también pueden opcionalmente comprender agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender entre aproximadamente 0,2% en peso y aproximadamente 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender entre aproximadamente 0,2% en peso y aproximadamente 1% en peso del comprimido. Los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearilfumarato de sodio, y las mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso, o entre aproximadamente 0,5% en peso y aproximadamente 3% en peso del comprimido.
- Las mezclas de comprimido se pueden comprimir directamente o por compactación con un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas se pueden alternativamente granular en húmedo, en seco o en estado fundido o congelarse en estado fundido, o extruirse antes de la formación de los comprimidos. Si se desea, antes de la mezcla uno o más de los componentes se pueden dimensionar mediante cribado o molienda o ambos. La forma de dosificación final puede comprender una o más capas y puede estar revestida, no revestida, o encapsulada. Los comprimidos ejemplares pueden contener hasta aproximadamente 80% en peso de API, entre aproximadamente 10% en peso y aproximadamente 90% en peso de aglutinante, entre aproximadamente 0% en peso y aproximadamente 85% en peso de diluyente, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 10% en peso de disgregante, y entre aproximadamente 0,25% en peso y aproximadamente 10% en peso de aglutinante. Para una descripción de mezclado, granulación, molienda, selección, formación de comprimidos, revestimiento, así como una descripción de técnicas alternativas para preparar productos fármacos, véase A. R. Gennaro (ed) Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a edición, 2000), H.A.Lieberman y col., (ed.) Pharmaceutical Dosage Forms: tablests, Vol. 1 - 3 /2^a ed. 1990); y D. K. Parikh y C. K. Parikh, Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81 (1997).
- Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son formas de dosificación de película fina solubles en agua o que se pueden hinchar con el agua plegables que se pueden disolver rápidamente o mucoadhesivos. Además de API, una película típica incluye uno o más polímeros formadores de película, aglutinantes, disolventes, humectantes, plastificantes, estabilizantes o emulsionantes, agentes modificadores de la viscosidad, y disolventes. Otros ingredientes de película pueden incluir antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores de aroma, conservantes, agentes estimuladores de la saliva, agentes de enfriamiento, codisolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos, y agentes de enmascaramiento del sabor. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.
- Además de los requerimientos de dosificación, la cantidad de API en la película puede depender de su solubilidad. Si es soluble en agua, el API típicamente comprendería entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 80% en peso de los componentes no disolventes (solubles) en la película o entre aproximadamente 20% en peso y aproximadamente 50% en peso de los solutos en la película. Un API menos soluble puede comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta aproximadamente 88% en peso de los componentes no disolvente en la película.
- Los polímeros formadores de película se pueden seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas, o hidrocoloides sintéticos y típicamente comprenden entre aproximadamente 0,01% en peso y aproximadamente 99% en peso o entre aproximadamente 30% en peso y aproximadamente 80% en peso de la película.
- Las formas de dosificación de película se preparan típicamente mediante secado por evaporación de las películas acuosas finas revestidas sobre un soporte de apoyo o papel desprendible, que se puede llevar a cabo en una estufa o túnel de secado (por ejemplo, en un aparato de revestimiento – secado combinado), en equipo de liofilización, o en una estufa de vacío.

Las formulaciones sólidas útiles para la administración oral pueden incluir formulaciones de liberación inmediata y formulaciones de liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulso, controlada, dirigida, y programada. Para una descripción detallada de las formulaciones de liberación modificada, véase la patente de Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en Verma y col., *Pharmaceutical Technology On - Line*, 25 (2), 1 - 14 (2001). Los compuestos de fórmula I, fórmula II, compuestos mencionados específicamente anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, músculo, o un órgano interno del sujeto. Las técnicas adecuadas para la administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrasternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja, incluyendo inyectores con microaguja, inyectores sin aguja, y dispositivos de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, carbohidratos y agentes de tamponación (por ejemplo de pH entre aproximadamente 3 y aproximadamente 9). Sin embargo para algunas aplicaciones, los compuestos de fórmula I, fórmula II, compuestos mencionados específicamente anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular de manera más adecuada en forma de una solución estéril no acuosa o en una forma seca a usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos. La administración de formulaciones parenterales en condiciones estériles (por ejemplo, mediante liofilización) se pueden llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales.

La solubilidad de los compuestos que se usan en la preparación de soluciones parenterales se pueden aumentar mediante técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad. Las formulaciones para la administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retrasada, sostenida, por pulsos, controlada, dirigida y programada. De este modo los compuestos de fórmula I, fórmula II, compuestos mencionados específicamente anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden formular en forma de una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico para la administración como depósito de liberación prolongada implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de tales formulaciones incluyen extensores revestidos de fármacos y semisólido y suspensiones que comprenden microesferas de ácido poli (DL- láctico-coglicólico) (PGLA) cargadas de fármaco.

Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar por vía tópica, intradérmica o transdérmica a la piel o mucosa. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos espolvoreables, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Las formulaciones tópicas también pueden incluir potenciadores de penetración. Véase, por ejemplo, Finnin y Morgan, *J. Pharm. Sci.* 88 (10): 955 - 958 (1999).

Otros medios de administración tópica incluyen distribución por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja. Las formulaciones para administración tópica se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación, típicamente en la forma de un polvo seco, una pulverización de aerosol, o gotas nasales. Un inhalador se se puede usar para administrar el polvo seco, que comprende el API solo, una mezcla de polvos del API y un diluyente, tal como lactosa, o una partícula de componentes mixtos que incluye el API y un fosfolípido, tal como fosfatidilcolina. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina. Un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador se puede usar para generar la pulverización en aerosol de una solución o suspensión que comprende el API, uno o más agentes para dispersar, solubilizar, o extender la liberación del API (por ejemplo, EtOH, con o sin agua), uno o más disolventes (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) que sirven como propelente, y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico. Se puede usar un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina.

Antes de usar en una formulación de polvo seco o suspensión, el producto fármaco se microniza normalmente hasta un tamaño de partícula adecuado para distribuir mediante inhalación (típicamente teniendo el 90% de las partículas, basado en volumen, una dimensión más grande menor que 5 μm). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de reducción de tamaño apropiado, tal como molienda por inyección espiral, molienda por inyección en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico, homogeneización de alta presión, o secado por pulverización.

Las cápsulas, envases blister y cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), para uso en un inhalador o un insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto activo, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón, y un modificador de rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma del monohidrato. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y

trehalosa.

Una formulación de solución adecuada para uso en atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 20 mg del API por actuación y el volumen de actuación puede variar entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 100 µl. Una formulación típica puede comprender uno o más compuestos de fórmula I, fórmula II, compuestos mencionados específicamente anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, propilenglicol, agua estéril, EtOH y ClNa. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Las formulaciones para administración inhalada, administración intranasal, o ambas, también se pueden formular para que sean de liberación inmediata o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Se pueden añadir sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina, o sacarina de sodio, a las formulaciones propuestas para administración inhalada/intranasal.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 1000 µg del API. La dosis global diaria típicamente variará entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 10 mg que se puede administrar en una sola dosis o, más usualmente, en forma de dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos activos se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en la forma de un supositorio, pesario, o enema. La manteca de caco es una base de supositorios tradicional, pero se pueden usar diversas alternativas según sea apropiado. Las formulaciones para administración rectal o vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata o modificada como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar directamente al ojo u oído, típicamente en la forma de gotas de una solución o suspensión micronizada en solución salina, estéril, con pH ajustado e isotónica. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural o incluyen ungüentos, geles, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de geles absorbibles, colágeno), no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. La formulación puede incluir uno o más polímeros y un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Los polímeros típicos incluyen polímeros de ácido poliacrílico de poli vinil alcohol, ácido hialurónico, de celulosa reticulados (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metil celulosa), y heteropolisacáridos (por ejemplo, goma gelan). Tales formulaciones también se pueden administrar mediante formulaciones se pueden administrar también mediante iontoforesis. Las formulaciones para administración ocular y aural se pueden formular para que sean de liberación inmediata o modificada como se ha descrito anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y sus complejos, solvatos, e hidratos farmacéuticamente activos, se pueden combinar entre sí o con uno o más de otros compuestos farmacéuticamente activos para tratar diversas enfermedades, afecciones y trastornos. En tales casos, los compuestos activos se pueden combinar en una sola forma de dosificación como se ha descrito anteriormente o se pueden proporcionar en la forma de un kit que es adecuado para la coadministración de las composiciones. El kit comprende (1) dos o más composiciones farmacéuticas diferentes, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula I, y (2) un dispositivo para retener de manera separada las dos composiciones farmacéuticas, tal como una botella dividida o un envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase blister familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit es adecuado para administrar tipos de formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral) o para administrar diferentes composiciones farmacéuticas a diferentes intervalos de dosificación separados, o para valorar las composición es separadas unas frente a otras. Para ayudar al acatamiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y se puede proporcionar con un recordatorio.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos reivindicados y descritos está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 3000 mg dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa puede requerir solamente una dosis diaria total de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 300 mg. La dosis La dosis diaria total se puede administrar en dosis individuales o divididas, a la discreción del médico, puede caer fuera de los intervalos típicos proporcionados anteriormente. Aunque estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a aproximadamente 70 kg el médico será capaz de determinar dosis para un paciente (por ejemplo, un niño) cuya masa cae fuera de este intervalo de peso.

Los compuestos reivindicados y divulgados se pueden combinar con uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos para el tratamiento de uno o más trastornos relacionados, los compuestos farmacológicamente activos se pueden seleccionar entre:

- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 5 un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, acetaminofeno, aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozin, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmentin o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal, o tiopental;
- 10 una benzodiazepina que tiene una acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H₁ que tiene una acción sedante por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;
- 15 un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofen, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfrenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfan ((+)- 3- hidrox-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrofan ((+)-3-hidrox-N- metilmorfinan), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfan), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodil, traxoprodil o (-)-(R)-6- {2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1- hidroxietil-3,4-dihidro- 2(1H)-quinolinona};
- 20 un alfa - adrenérgico, por ejemplo, doxazosin, tamsulosin, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5- metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- 25 un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquicinia (NK), particularmente un antagonista NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5- bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)- 7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5- [[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 30 un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinín, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacín, solifenacín, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 35 un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, meclinetant, Miraxion ® o sarizotan;
- 40 un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) de receptor vainilloide (VRI, también conocido como canal potencial del receptor transitorio TRPV1);
- un beta adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- 45 un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan o rizatriptan;
- un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3- dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL- 100907);

un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronniclina (TC- 1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2- azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina; o un agonista parcial de nicotina tal como vareniclina

Tramadol ®;

- 5 un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil- sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin- 7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4- metilendioxfenil)pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H- imiadzo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3- etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5- acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3- il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3- cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil) pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil pirrolidin-2-il)etil]-4- propoxibencenosulfonamida;

- 15 un ligando de alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3- metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3- aminometilbencil)hept-3- il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3- fluorobencil)prolina, ácido[(1R,5R,6S)-6-(aminometil)bencil]hept-6-il)acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H- [1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1- aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (3S,5R)-3- aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5- metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5- dimetilheptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3- amino-4,5-dimetiloctanoico);

un ligando del receptor cannabinoide (CB1, CB2), o bien agonista o antagonista tal como rimonabant;

un antagonista del receptor del subtipo 1 metabotrópico de glutamato (mGluR1);

- 25 un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilo de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;

- 30 un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, buproprión, metabolito de buproprión hidroxibuproprión, nomifensina y viloxazina (Vivalan ®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)- reboxetina;

un inhibidor dual de la recaptación de serotonina - noradrenalina tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran, e imipramina;

- 35 un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) tal como S-[2-[(1- iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-4,4- dioxo-L- cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino- 2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2- [[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5- tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5- tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi- 1-(5- tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)- 3-amino-4- hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3- clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamida, o guanidinoetildisulfuro;

un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezil;

- 45 un antagonista del subtipo 4 de prostaglandina E₂ (EP4) tal como N- [({2- [4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1- il)fenil]etil)amino)carbonil]-4- metilbencenosulfonamida o 4-[(1S)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil)amino)etil]benzoico;

un antagonista B4 de leucotrieno; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil- 4- hidroxi-croman-7-il) ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5- [2-(2- carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]valérico (ONO-4057) o DPC-11870,

- 50 un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4- benzoquinona (CV-6504);

un bloqueador de los canales de sodio, tal como lidocaína;

un antagonista 5-HT₃, tal como ondansetron; o

anticuerpos anti-factor de crecimiento de nervios (NGF).

Los compuestos del presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden en general preparar usando las técnicas descritas más adelante. Los materiales de partida y reactivos se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o se pueden preparar usando los procedimientos de la bibliografía salvo que se indique otra cosa.

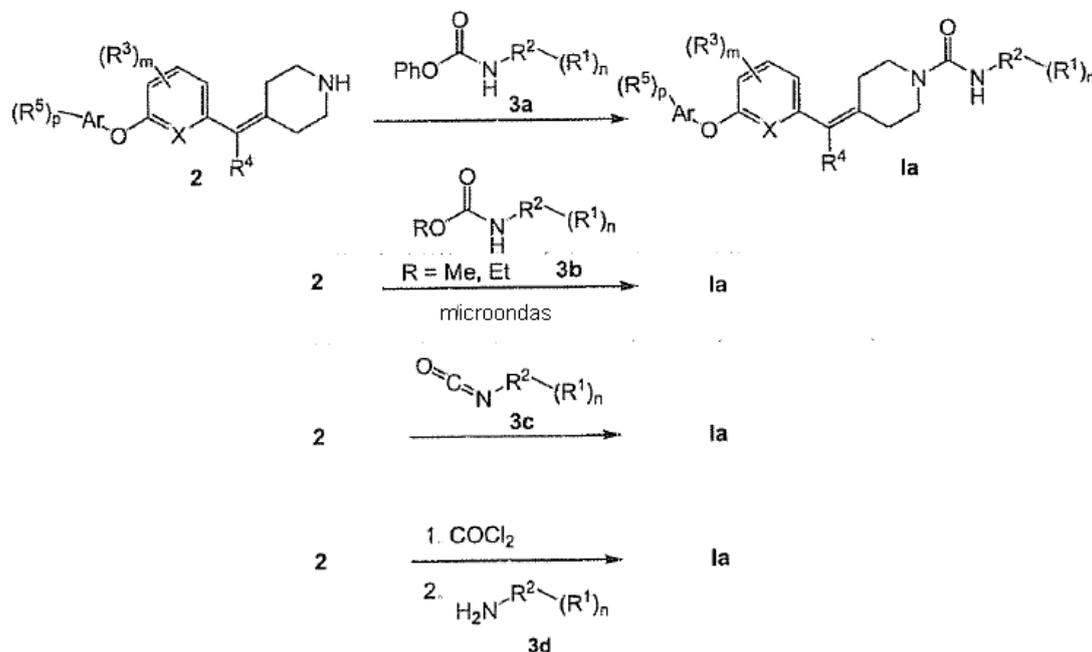
5 En algunos de los esquemas y ejemplos de reacción más adelante, ciertos compuestos se pueden preparar usando grupos protectores, que evitan reacción química indeseable en sitios que de lo contrario serían reactivos. Los grupos protectores también se pueden usar para potenciar la solubilidad o modificar de otra manera las propiedades físicas de un compuesto. Para una descripción de las estrategias de los grupos de protección, una descripción de materiales y procedimientos para instalar y retirar grupos protectores, y una recopilación de grupos protectores útiles de los grupos funcionales comunes, incluyendo aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, y los similares véase, T. W. Greene y P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) y P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

15 En general, las reacciones químicas descritas a lo largo de esta memoria descriptiva se pueden llevar a cabo usando cantidades sustancialmente estequiométricas de reactivos, aunque ciertas reacciones se pueden beneficiar del uso de un exceso de uno o más de los reactivos. De manera adicional, muchas de las reacciones descritas a lo largo de esta memoria descriptiva se pueden llevar a cabo a aproximadamente temperatura ambiente y presión ambiente, pero dependiendo de la cinética de reacción, rendimientos, y similares, algunas de las reacciones se pueden desarrollar a presiones elevadas o emplear temperaturas mayores (por ejemplo, condiciones de reflujo) o menores (por ejemplo, -70°C a 0°C). Cualquier referencia en la descripción de un intervalo estequiométrico, un intervalo de temperatura, un intervalo de pH, etc., si o no que usa de manera expresa la palabra "intervalo", también incluye los puntos finales indicados.

25 Muchas de las reacciones químicas también pueden emplear uno o más disolventes compatibles, que pueden influenciar la velocidad y rendimiento de la reacción. Dependiendo de la naturaleza de los reactivos, el uno o más disolventes pueden ser disolventes próticos polares (incluyendo agua), disolventes apróticos polares, disolvente no polares, o alguna combinación. Los disolventes representativos incluyen hidrocarburos saturados alifáticos (por ejemplo, n-pentano n-hexano, n-heptano, n-octano); hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xilenos); hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono); alcoholes alifáticos (por ejemplo, metanol, etanol, propan-1-ol, propan-2-ol, butan-1-ol, 2- metil-propan-1-ol, butan-2-ol, 2-metil-propan-2-ol, pentan-1-ol, 3-metilbutan-1- ol, hexan-1-ol, 2-metoxi-etanol, 2-etoxi-etanol, 2-butoxi-etanol, 2-(2-metoxi- etoxi)-etanol, 2-(2-etoxi)-etanol, 2-(2-butoxi-etanol); éteres (por ejemplo, dietil éter, di-isopropil éter, dibutil éter, 1,2-dimetoxi-etano, 1,2-dietoxi-etano, 1- metoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-etano, 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)-etano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano); cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona); ésteres (acetato de metilo, acetato de etilo); disolventes que contienen nitrógeno (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, N- metil-pirrolidona, piridina, quinolina, nitrobenzeno); disolventes que contienen azufre (por ejemplo, disulfuro de carbono, dimetil sulfóxido, tetrahydro-tiofeno-1,1-dióxido); y disolventes que contienen fósforo (por ejemplo, triamida hexametilfosfórico).

Los compuestos de esta invención se pueden preparar como se describe más adelante. En los esquemas de reacción y descripción que sigue, Ar, X, m, n, p, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente.

Esquema A

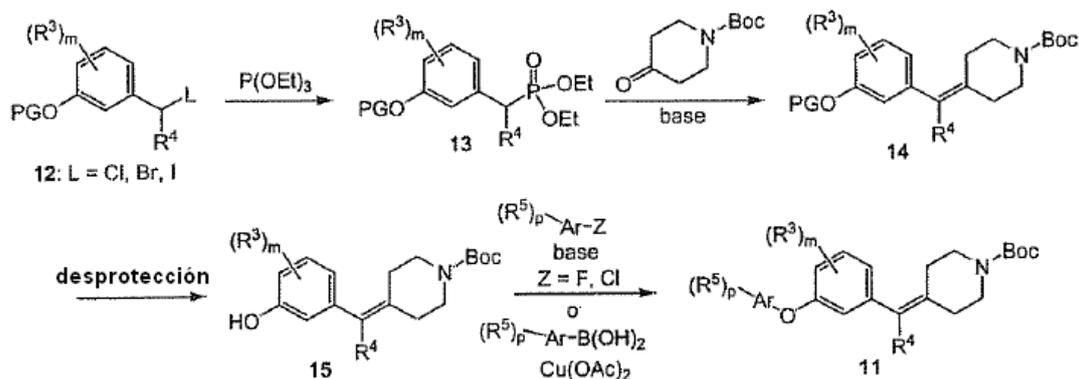


Los compuestos de Fórmula **1a** se pueden preparar de acuerdo con el esquema A. La reacción de un compuesto de Fórmula **2** con un carbamato de fenilo de fórmula **3a** proporciona los compuestos de fórmula **1a**. La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar tal como dimetilsulfóxido (DMSO) o acetonitrilo. La temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente 60°C. La reacción también se lleva a cabo usando una sal de ácido trifluoroacético o clorhidrato del compuesto de fórmula **2** en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina. Como alternativa, la reacción de un compuesto de fórmula **2** con un carbamato de fórmula **3b** (R = me o Et) bajo irradiación en microondas proporciona los compuestos de fórmula **1a**. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como acetonitrilo. La reacción también se puede llevar a cabo usando una sal de ácido trifluoroacético o clorhidrato del compuesto de fórmula **2** en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina. Además, los compuestos de fórmula **1a** se puede preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula **2** con un isocianato de fórmula **3c**. La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperatura ambiente. La reacción también se puede llevar a cabo usando una sal de ácido trifluoroacético o clorhidrato del compuesto de fórmula **2** en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina. Como alternativa, los compuestos de fórmula **2** se pueden hacer reaccionar con fosgeno en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina y un disolvente tal como diclorometano a 0°C generando el derivado de cloroformiato de fórmula **2** que se puede aislar en forma de un material bruto y hacer reaccionar con aminas de fórmula **3d** en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropilamina y un catalizador tal como 4-(dimetilamino)-piridina en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, diclorometano, y dicloroetano. La temperatura de reacción puede variar entre aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 70°C.

20 Esquema B

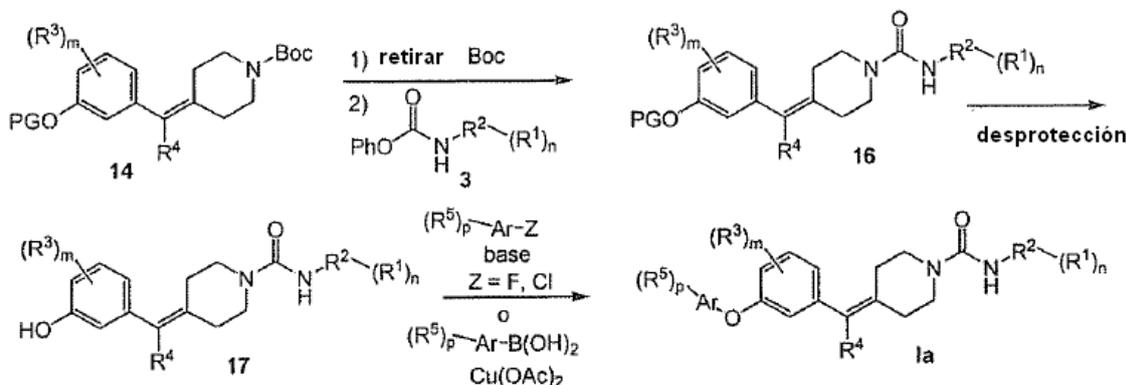
Los compuestos de fórmula **2** se pueden preparar de acuerdo con el esquema B. La síntesis comienza con una sustitución aromática nucleófila de un fenol de fórmula **6** con un haluro de arilo deficiente en electrones de la fórmula ArZ (donde Z es F, Cl) formando el biaril éter de fórmula **7 u 8**. Esta reacción se desarrolla preferiblemente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, trietilamina o diisopropilamina. El disolvente usado puede ser dimetilformamida (DMF), N- metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano o una combinación de dos o más de estos disolventes. El grupo hidroxilo del compuesto de fórmula **7** se convierte en un grupo saliente (L) usando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando cloruro de tionilo) proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula **9**, en el que L es un halógeno tal como bromuro, yoduro o cloruro. Como alternativa, los compuestos de fórmula **8** se pueden bromar en la posición bencílica (N-bromosuccinimida, peróxido de benzoílo, CCl₄) proporcionando los compuestos de fórmula **9** donde L = Br. Los compuestos resultantes de fórmula **9** se hacen reaccionar después con fosfito de trietilo proporcionando los fosfonatos correspondientes de fórmula **10**. La reacción se puede llevar a cabo sola o en un disolvente tal como tolueno, xileno, o clorobenceno. La temperatura de reacción puede variar entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente usado. La reacción se lleva a cabo preferiblemente con un compuesto de fórmula **9** donde L = Cl o Br en fosfito de trietilo a reflujo. La olefinación de Homer - Wadsworth - Emmons de un compuesto de fórmula **10** con 1-Boc-4-piperidona en presencia de una base proporciona el compuesto de fórmula **11**. esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, diisopropilamida de litio, bis(trimetiletil)amiduro de litio, bis(trimetiletil)amiduro de sodio, o butil litio. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, etilen glicol dimetil éter, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), y la temperatura de reacción puede variar entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente usado. Un aditivo tal como 15-corona-5 también se puede usar para promover la reacción. El compuesto de fórmula **11** se desprotege usando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando HCl en dioxano, cloruro de acetilo en etanol o ácido trifluoroacético) proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula **2** que se puede aislar como la base libre o como la sal correspondiente (clorhidrato o trifluoroacetato)

Esquema C



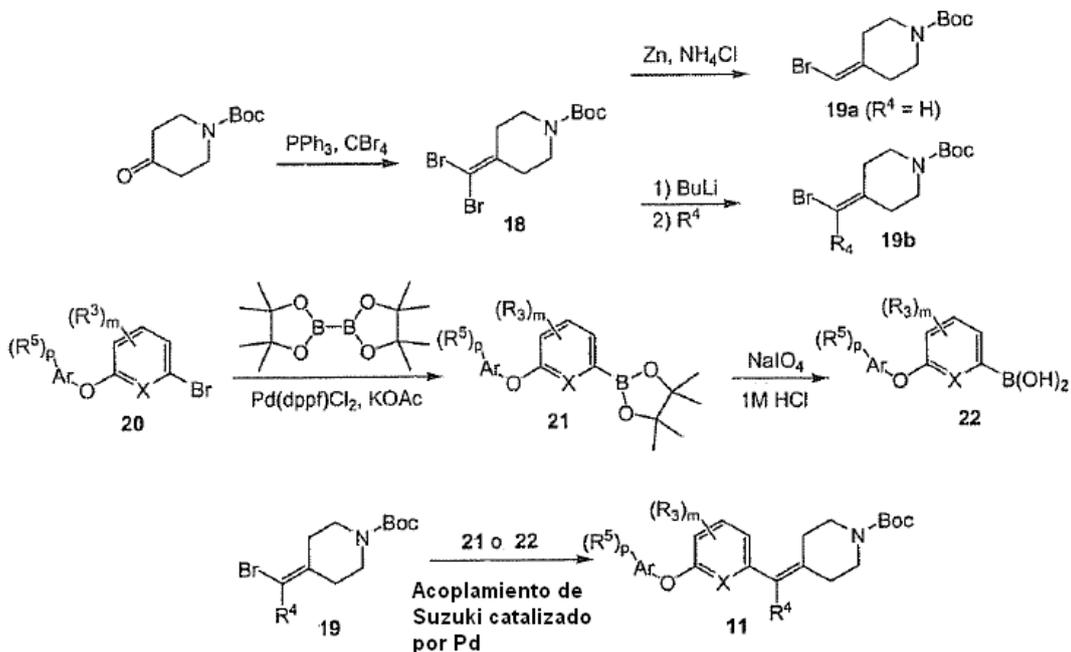
El esquema C ilustra un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula **11**. Los compuestos de fórmula **12**, donde PG tetrahidropiraniolo (THP), bencilo (Bn), p-metoxibencilo, *tert*-butildimetilsililo (TBS), triisopropilsililo (TIPS), o *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) se hacen reaccionar con fosfito de trietilo proporcionando el fosfonato de la fórmula **13** como se describe en el esquema B. La olefinación de Horner - Wadsworth - Emmons de un compuesto de fórmula **13** con 1-Boc-4-piperidona en presencia de una base proporciona el compuesto de fórmula **14** como se ha descrito en el esquema B. Los compuestos de fórmula **14** en la que PG es *tert*-butildimetilsililo, triisopropilsililo (TIPS) o *tert*-butildifenilsililo se puede desproteger usando procedimientos convencionales tal como tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano produciendo los compuestos de fórmula **15**. Los compuestos de fórmula **14** donde PG es tetrahidropiraniolo (THP) se puede desproteger usando procedimientos convencionales tal como tratamiento con PPTS (p- toluenosulfonato de piridinio) o ácido p-toluenosulfónico en etanol proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula **15**. La sustitución aromática nucleófila de un fenol de la fórmula **15** con un haluro de arilo deficiente en electrones de la fórmula ArZ (donde z es F, Cl) proporciona el biaril éter de fórmula **11** como se ha descrito en el esquema B. Como alternativa, el acoplamiento promovido por cobre (II) de un fenol de fórmula **15** con un ácido borónico de fórmula ArB(OH)₂ proporcionó el biaril éter de fórmula **11**. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo con un 819 equivalente de acetato de cobre (II) y 5 - 10 equivalentes de trietilamina en un disolvente tal como cloruro de metileno con tamices moleculares de 4 Å a temperatura ambiente (Tetrahedron Let. 1998, 39, 2937).

Esquema D



Los compuestos de fórmula **1a** también se pueden preparar de acuerdo con el esquema D. El grupo protector Boc de un compuesto de fórmula **14** se puede retirar usando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando HCl en dioxano, cloruro de acetilo en etanol o ácido trifluoroacético) proporcionando la piperidina correspondiente que se trata con un compuesto de fórmula **3** proporcionando una urea de fórmula **16** en las condiciones descritas en el esquema A. Los compuestos de fórmula **16** en la que PG es *tert*-butildimetilsililo, triisopropilsililo o *tert*-butildifenilsililo se puede desproteger usando procedimientos convencionales tal como tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano produciendo los compuestos de fórmula **17**. La sustitución aromática nucleófila de un fenol de fórmula **17** con un haluro de arilo deficiente en electrones de la fórmula ArZ (donde Z es F, Cl) proporcionó el biaril éter de la fórmula **1a** en condiciones similares a las descritas en el esquema B. Como alternativa, el acoplamiento promovido por cobre (II) de un fenol de fórmula **17** con un ácido borónico de fórmula ArB(OH)₂ proporcionó el biaril éter de la fórmula **1a** en condiciones similares a las descritas en el esquema C.

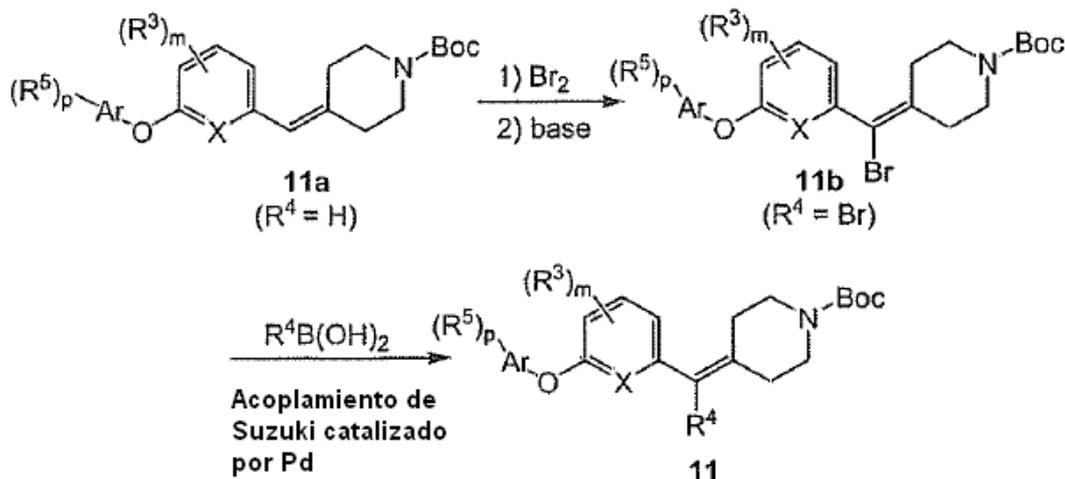
Esquema E



El esquema E ilustra otro procedimiento para preparar los compuestos de fórmula 11. Los intermedios requeridos se pueden preparar como sigue. Tratamiento de N-Boc-4-piperidona con tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina proporciona el compuesto dibromoalqueno de fórmula 18. La reducción selectiva de uno de los bromuros proporciona el compuesto bromoalqueno de fórmula 19a. La metalación de un compuesto de la fórmula 18 con n-butil litio seguido de la inactivación con un haluro de alquilo de la fórmula R⁴-I proporciona los compuestos de la fórmula 19b (Org. Lett. 2004, 6, 4467). El éster bórico intermedio de la fórmula 21 se puede preparar mediante reacción de acoplamiento catalizada por paladio del éter pinacólico del ácido borónico con los compuestos de la fórmula 20 (J. Org. Chem. 1995, 60, 7508). El ácido borónico intermedio de la fórmula 22 se puede preparar mediante tratamiento de los compuestos de fórmula 21 con peryodato de sodio y HCl acuoso (J. Org. Chem. 2001, 66, 7148).

Los compuestos de fórmula 19 se pueden hacer reaccionar con un éster bórico de fórmula 21 o un ácido borónico de fórmula 22 en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizado por paladio (Chem. Rev. 1995, 95, 2457), proporcionando los compuestos correspondientes de fórmula 11. Por ejemplo, el acoplamiento se puede llevar a cabo usando una cantidad catalítica de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) en presencia de una base tal como carbonato de sodio, hidróxido de sodio, o etóxido de sodio, en un disolvente tal como THF, dioxano, etilen glicol, dimetil éter, etanol o benceno. La temperatura de reacción puede variar entre aproximadamente temperatura ambiente y aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente usado.

Esquema F



20

Como alternativa, los compuestos de fórmula 11 se pueden preparar de acuerdo con el esquema F. La

5 bromación de un compuesto de fórmula **11a** seguido de tratamiento con una base tal como *terc*-butóxido de potasio, o hidróxido de sodio proporciona un compuesto de fórmula **11b**. Los compuestos de fórmula **11b** se pueden hacer reaccionar con un ácido borónico de la fórmula $R^4B(OH)_2$ en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki catalizado por paladio proporcionando los compuesto correspondientes de fórmula **11** en condiciones similares a las descritas en el esquema E.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se pretende que ilustren realizaciones particulares de la invención y no se pretende que limiten el alcance de las reivindicaciones.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de 1H se obtuvieron para los compuestos en los siguientes ejemplos. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales, incluyendo s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete); m (multiplete), y a = ancho. Los espectros de masas se registraron usando electropulverización (ES) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Las siguientes abreviaturas se han usado para los disolventes comunes: $CDCl_3$ (deuterocloroformo); $DMSO-D_6$ (deuterodimetilsulfóxido); CD_3OD (deuterometanol) y TFH- d_8 (deuterotetrahidrofurano).

Ejemplo 1a

Síntesis de N-piridin-3-il-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi} benciliden)-piperidina-1-carboxamida

20 A una solución agitada de 3-aminopiridina (51,7 g, 0,549 moles) en THF (900 ml) a $-10^\circ C$ se añadió piridina (52,1 g, 0,659 moles) en una corriente durante un período de 10 minutos, seguido de la adición gota a gota de clorofornato de fenilo (90 g, 0,575 moles) durante un período de 20 minutos. La temperatura de reacción se incrementó hasta $5^\circ C$. Se formó un precipitado durante la adición. La suspensión resultante se agitó a temperaturas que alcanzan temperatura ambiente durante las próximas 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (2 l) y EtOAc (1,5 l). la parte acuosa se extrajo con EtOAc (1 l). Las partes orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron a vacío hasta un residuo sólido húmedo. Esto se suspendió en EtOAc : éter (1 : 1, 600 ml). La suspensión resultante se agitó a $-10^\circ C$ durante 2 horas y se filtró. El sólido se enjuagó con EtOAc : éter (1 : 1, 100 ml) y se seca a presión con succión. El secado adicional a vacío a $35^\circ C$ durante 7 horas proporcionó 104 g (88%) de producto. Análisis calculado para $C_{12}H_{10}N_2O_2$: C, 67,28; H, 4,71; N, 13,08, Encontrado: C, 67,15; H, 4,76; N, 12,87.

Etapas 1

[3-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]metanol

30 Se suspendieron 3-hidroximetil-fenol (5,00 g, 40,3 mmol, de lancaster Synthesis), 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (7,31 g, 40,3 mmol, de TCI America) y carbonato de potasio (6,96 g, 50,3 mmol) en dimetilformamida (80 ml) y se calentaron hasta $95^\circ C$. Después de agitar durante 16 horas, el disolvente se retiró por destilación a vacío a $65^\circ C$, y un residuo se repartió entre agua y heptano / acetato de etilo (1 : 1). Se separó la fase orgánica y la acuosa se extrajo otra vez con heptano / acetato de etilo (1 : 1). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10 – 60%, EtOAc : heptano) produciendo el producto deseado (5,70 g, 53% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 4,73 (s, 2 H), 7,02 (dt, J = 8,66, 0,57 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, J = 8,06, 2,40, 0,50, 0,50 Hz, 1 H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H), 7,25 (ddd, J = 8,39, 1,60, 0,80 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 7,87 Hz, 1 H), 7,90 (ddd, J = 8,67, 2,55, 0,50 Hz, 1 H), 8,43 (td, J = 1,68, 0,84 Hz, 1 H).

Etapas 2

2-(3-Clorometil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina

45 Se enfriaron hasta $0^\circ C$ [3-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-fenil]metanol de la etapa 1 (4,68 g, 17,4 mmol) en diclorometano (46 ml) y se trataron gota a gota con cloruro de tionilo (1,40 ml, 19,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 30 minutos. Se añadió tolueno (10 ml) y la mezcla se concentró mediante evaporación formando un residuo. Se evaporó el residuo otra vez en tolueno y se secó a alto vacío produciendo el producto deseado (4,88 g, 98% de rendimiento) en forma de un aceite. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm 4,60 (s, 2 H), 7,03 (d, J = 8,70 Hz, 1 H), 7,11 (ddd, J = 8,09, 2,35, 0,94 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 2,03 Hz, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,42 (t, J = 7,88 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 8,67, 2,53 Hz, 1 H), 8,44 (dd, J = 1,51, 0,90 Hz, 1 H).

Etapas 3

Éster dietílico del ácido [3-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)- bencil]fosfónico

50 Se trató 2-(3-clorometil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina puro (4,88 g, 17,0 mmol) de la etapa 2 con trietilfosfito (4,36 ml, 25,4 mmol) y se calentó hasta $150^\circ C$. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se trató con 0,5 ml adicionales de trifetilfosfito (2,9 mmol) y se volvió a calentar hasta $150^\circ C$. Después de 6 horas, se retiró la mezcla de reacción del calor y se trató lentamente con heptano (aproximadamente 60 ml) mientras se agitaba produciendo un

sólido de color blanco. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con heptano y se secó en una estufa de vacío durante 16 horas a 45°C produciendo un polvo de color blanco (5,99 gramos, 91% de rendimiento). EM (IQPA) M + 1 = 390,1; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,26 (t, J = 7,02 Hz, 6 H), 3,18 (d, J = 21,83 Hz, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 4 H), 7,01 (d, J = 8,58 Hz, 1 H), 7,03 - 7,08 (m, 1 H), 7,12 (c, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 1 H), 7,38 (t, J = 7,90 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 8,58, 2,53 Hz, 1 H), 8,43 (dd, J = 1,66, 0,88 Hz, 1 H).

Etapa 4

Éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-benciliden]piperidina-1-carboxílico

Se combinaron el éster dietílico del ácido [3-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-bencil]fosfónico (2,3 g, 6,0 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,03 ml, 0,15 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (240 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 6,0 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y después se volvió a enfriar hasta 0°C. Se añadió una solución del éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,2 g, 6,0 mmol) en THF (6 ml) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró hasta un aceite espeso. El tratamiento del aceite con isopropil éter caliente (46 ml) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,88 g). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 2,34 (td, J = 6,85, 1,18 Hz, 2 H), 2,46 (td, J = 5,87, 1,07 Hz, 2 H), 3,37 - 3,44 (m, 2 H), 3,45 - 3,57 (m, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 6,92 - 7,04 (m, 2 H), 7,06 - 7,17 (m, 2 H), 7,31 - 7,54 (m, 1 H), 8,08 (ddd, J = 8,74, 2,59, 0,56 Hz, 1 H), 8,42 (td, J = 1,73, 0,90 Hz, 1 H).

Etapa 5

Clorhidrato de 2-(3-Piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina

Se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(5-trifluorometilpiridin-2-iloxi)-benciliden]piperidina-1-carboxílico (1,35 g, 3,11 mmol) de la etapa 4 en CH₂Cl₂ (30 ml) y se trató con HCl en dietil éter (10 ml, 2,0 M, 20 mmol). Después de 16 horas la reacción se concentró a vacío formando un residuo y el residuo se suspendió en acetonitrilo (10 ml) produciendo un sólido. La filtración del sólido proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,1 g). RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,62 (td, J = 6,11, 0,91 Hz, 2 H), 2,67 - 2,81 (m, 2 H), 3,14 - 3,21 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 6,99 - 7,09 (m, 2 H), 7,10 - 7,18 (m, 2 H), 7,42 (t, J = 7,91 Hz, 1 H), 8,09 (ddd, J = 7,84, 2,60, 0,33 Hz, 1 H), 8,41 (td, J = 1,63, 0,74 Hz, 1 H).

Etapa 6

Se combinaron el clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (800 mg, 2,16 mmol de la etapa 5), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (508 mg, 2,37 mmol) y diisopropiletilamina (0,75 ml, 4,52 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con NaOH al 5% (ac), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El tratamiento del residuo con isopropil éter caliente y purificado en isopropil éter / etanol proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (574 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 455,3, 376,2, 335,2, AP - 453,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,46 (td, J = 5,86, 0,97 Hz, 2 H), 2,58 (td, J = 5,82, 1,16 Hz, 2 H), 3,51 - 3,70 (m, 2 H), 3,61 - 3,70 (m, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 6,98 - 7,07 (m, 2 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,34 (ddd, J = 8,41, 4,81, 0,65 Hz, 1 H), 7,40 (td, J = 7,69, 0,74 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, J = 8,38, 2,58, 1,44 Hz, 1 H), 8,08 (ddd, J = 8,73, 2,61, 0,55 Hz, 1 H), 8,16 (ddd, J = 8,41, 4,81, 0,65 Hz, 1 H), 8,43 (td, J = 1,74, 0,91 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 1,88 Hz, 1 H).

Ejemplo 1 b

Síntesis a gran escala de N-piridin-3-il-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}ibenciliden)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1: Preparación de [3-(5-trifluorometil)piridin-2-iloxi]-fenil]-metanol

A una solución de 5-trifluorometil-2-cloro-piridina (150,0 g, 0,826 mol) en DMF (1,9 l) se añadió 3-hidroxi-fenil-metanol (112,5 g, 0,906 mol) y de carbonato de potasio (171,0 g, 1,237 mol). Se lavaron los sólidos en el matraz con 100 ml de DMF. Al mezcla agitada se calentó hasta 95 - 105 °C durante 6 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y después se vertió en 5 l de agua de hielo agitada. La mezcla se extrajo con éter : hexano (2 : 1, 1,5 l, 1,0 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío hasta sequedad proporcionando el producto (222,5 g, 100%).

Etapa 2: Preparación de 2-(3-clorometilfenoxi)-5-trifluorometilpiridina

A una solución de [3-(5-trifluorometil)piridin-2-iloxi]-fenil]-metanol (281,0 g, 1,044 mol) en diclorometano (2,0 l) a - 5°C se añadió gota a gota durante un período de 25 minutos cloruro de tionilo (136,6 g, 1,148 mol). A los pocos minutos de la adición, se separó una sustancia de color blanco pero se puso en solución varios minutos más tarde. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a vacío hasta casi sequedad (357 g).

Se añadieron 200 ml de tolueno al residuo y la solución se concentró de nuevo a vacío hasta casi sequedad. Se añadieron 200 ml de tolueno y se retiró por filtración algo de sólido (~ 8 g). El filtrado se concentró a vacío hasta ~ 390 g de líquido de color amarillo oscuro.

Etapa 3: Preparación de éster dietílico del ácido [3-(5-trifluorometil-piridina-2-iloxi)bencil]fosfónico

5 A una solución de 2-(3-clorometilfenoxi)-5-trifluorometilpiridina (~ 298,0 g, ~ 1,036 mol) que contiene algo de tolueno en fosfito de trietilo (267,0 g, 1,551 mol) se calentó a 135°C – 140° c durante 7 horas. La ebullición comenzó a ~ 110°C y se continuó a lo largo de la reacción. La solución se dejó en reposo a temperatura ambiente durante toda una noche y solidificó. El sólido se suspendió en éter : hexano (1 : 2, 450 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró. El sólido se enjuagó con éter : hexano (1 : 2, 150 ml) y se seca a presión con succión. El secado adicional a vacío a 32°C durante 7 horas proporcionó 286,3 g (71% - 2 etapas de cloruro bruto) de producto. El filtrado se concentró a vacío retirando los disolventes de bajo punto de ebullición. Se añadió fosfito de trietilo (36,0 g, 0,217 mol) y la solución se calentó hasta 130°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 100°C y se añadieron lentamente 300 ml de heptano. Se separó un sólido. A medida que al temperatura descendía hasta ~ 30°C, se añadieron 150 ml de éter. La suspensión resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante toda una noche y se filtró. El sólido se enjuagó con éter : hexano (1 : 2, 75 ml) y se seca a presión con succión. El secado adicional a vacío a 32°C durante 7 horas proporcionó 35,7 g adicionales (9%) de producto. Rendimiento total = 322 g (80%). Análisis calculado para C₁₇H₁₉F₃NO₄P (389,31 C, 52,45; H, 4,92; N, 3,60; F, 14,64; P, 7,96. Encontrado: C, 52,73; H, 5,04; N, 3,58; F, 14,35; P, 7,74; cloruro, < 0,10%

20 Etapa 4: Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(5- trifluorometilpiridin-2-iloxi)- benciliden]piperidina-1-carboxílico

A una mezcla agitada del éster dietílico del ácido [3-(5- trifluorometilpiridin-2-iloxi)-bencil]fosfónico (155,7 g, 0,40 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml) a - 10°C se añadió gota a gota durante un período de 5 min tBuOK 1,0 M en tetrahidrofurano (420,0 ml, 0,42 mol). La temperatura llegó hasta - 3°C durante la adición. La mezcla roja resultante se agitó entre -6°C y -10°C durante 2,5 h. Se añadió gota a gota una solución de 4'-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (79,7 g, 0,40 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) durante un período d 5 minutos. La temperatura se incrementó hasta 2°C. la mezcla roja resultante se agitó a temperatura ambiente alcanzando los 21°C durante las siguientes 16 horas. La TLC mostró que no había nada de fosfonato presente. La mezcla se vertió en 3,5 l de agua de hielo agitada. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se extrajo con sucesivas porciones de diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con 500 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío hasta un residuo semisólido viscoso. Se añadieron 250 ml de metil t-butil éter. La suspensión se agitó a 10°C durante 2 horas y se filtró. El secado a vacío a 25°C durante 66 horas proporcionó 85g (49%) de producto. El filtrado se concentró a vacío hasta un residuo sólido húmedo. Esto se recogió en 100 ml de metil t-butil éter. A la suspensión agitada se añadieron 300 ml de heptano y la suspensión resultante se agitó a -10°C durante 2 horas. Se retiró el sólido por filtración, se enjuagó con 50 ml de metil t-butil éter : heptano (1 :3) y se seca a presión con succión. El secado a vacío adicional a 34°C durante 6 horas proporcionó 34,2 g adicionales (19,5%) de producto. Rendimiento total = 119,2 g (68,5%).

Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 2-(3-Piperidin-4-ilidenmetil- fenoxi)-5-trifluorometil-piridina

40 A una mezcla del éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(5-trifluorometilpiridin- 2-iloxi)-benciliden]piperidina-1-carboxílico (312 g, 0,718 mol) en acetato de etilo (2,8 l) a 0°C hasta -5°C se añadió en corriente durante un período de 20 minutos, cloruro de hidrógeno 4,0M en dioxano (800 ml, 3,2 mol). No se observó cambio de temperatura significativo. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente alcanzando 22°C durante las siguientes 17 horas. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con EtOAc (500 ml) y se presionó para secar tanto como fue posible con succión. El sólido húmedo se secó a vacío a 33°C durante 7 horas produciendo 225 g (84%) de producto.

Etapa 6: Preparación de N-piridin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi] benciliden)-piperidina-1-carboxamida

45 A una mezcla de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil- piridina (80,0 g, 0,216 mol) y piridin -3-ilcarbamato de fenilo (48,6 g, 0,227 mol) en acetonitrilo (650 ml) se añadió gota a gota diisopropiletil amina (55,8 g, 0,432 mol). Se formó una solución después de ~ 45 de agitación. La solución ligeramente turbia se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. TLC mostró una mancha de producto prominente con indicios de tanto materiales se partida como otras manchas de movimiento rápido. La solución se concentró a vacío hasta un aceite viscoso. Esto se repartió entre diclorometano (600 ml) y agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con 200 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con porciones sucesivas de 500 ml de hidróxido sódico al 5%, y 200 ml de agua, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío hasta 139,5 g de un aceite viscoso. Esto se disolvió en 350 ml de metil t-butil éter caliente (50°C). Enseguida se formó una solución, comenzó la separación de sólido. La mezcla de cristalización se mantuvo a -10°C durante 4 horas y se filtró. El sólido se enjuagó con 60 ml de metil t-butil éter y se seca a presión con succión. El secado adicional a vacío a 26°C durante 16 horas y después a 35°C durante 6 h proporcionó 93,2 g (95%) de producto.

Ejemplo 2Síntesis de N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi)benciliden)-piperidina-1-carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se usaron clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, del ejemplo 1, etapa 5) y 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato de fenilo (94 mg, 0,40 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 5-amino-3,4-dimetilisoxazol) proporcionando el compuesto del título (187 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 473,3, AP - 471,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1,83 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,41 - 2,49 (m, 2 H), 2,53 - 2,62 (m, 2 H), 3,49 - 3,57 (m, 2 H), 3,58 - 3,66 (m, 2 H), 6,46 (s, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 7,40 (tt, J = 7,64, 0,76 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J = 8,65, 2,51 Hz, 1 H), 8,33 - 8,51 (m, J = 2,31, 1,38, 0,88, 0,74 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 3Síntesis de N-(6-metilpiridin-3-il)-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi)benciliden)-piperidina-1-carboxamida

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se usaron clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, del ejemplo 1, etapa 5) y 6-metilpiridin-3-ilcarbamato de fenilo (92 mg, 0,40 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3-amino-6-metilpiridina, 3B Medical systems, Inc.) proporcionando el compuesto del título (184 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 469,3, AP - 467,2, 448,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,41 - 2,44 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,58 (td, J = 5,80, 0,83Hz, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 6,45 (s, 1H), 6,97 - 7,05 (m, 2 H), 7,09 - 7,17 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 8,50 Hz, 1 H), 7,40 (td, J = 7,70, 0,78 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,37, 2,52 Hz, 1 H), 8,08 (ddd, J = 8,71, 2,56, 0,50 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 0,54 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H).

20 Ejemplo 4Síntesis de N-pirazin-2-il-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi)benciliden)-piperidina-1-carboxamida

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se usaron clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, del ejemplo 1, etapa 5) y pirazin-2-ilcarbamato de fenilo (261 mg, 1,2 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de aminopirazina) proporcionando el compuesto del título (24 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 456,2, 376,2, 335,2, AP - 454,2, 435,1; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,56 - 2,62 (m, 2 H), 3,54 - 3,61 (m, 2 H), 3,64 - 3,70 (m, 2 H), 6,46 (s, 1H), 6,98 - 7,05 (m, 2 H), 7,10 - 7,17 (m, 2 H), 7,40 (td, J = 7,72, 0,67 Hz, 1 H), 8,06 - 8,11 (m, 1 H), 8,16 (d, J = 2,68 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 2,68, 1,54 Hz, 1 H), 8,43 (ddd, J = 2,56, 1,71, 0,85 Hz, 1 H), 9,04 (d, J = 1,56 Hz, 1 H).

Ejemplo 5a30 Síntesis de N-piridazin-3-il-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi)benciliden)-piperidina-1-carboxamida

35 Clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina, (500 mg, 1,35 mmol, del ejemplo 1, etapa 5), pirazin- 3-ilcarbamato de etilo (248 mg, 1,48 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3-aminopiridazina) y trietilamina (0,376 ml, 2,7 mmol) se combinaron en acetonitrilo (4,5 ml) y se calentó en un microondas a 180°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta t a y se concentró formando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 - 100% de EtOAc en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (340 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 456,2, 376,2, 335,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,54 (td, J = 50,71, 5,84 Hz, 4 H), 3,64 (dt, J = 36,50, 5,84 Hz, 4 H), 6,47 (s, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 2 H), 7,08 - 7,20 (m, 2 H), 7,40 (td, J = 7,72, 0,52 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 9,13, 4,62 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J = 8,67, 2,68 Hz, 1 H), 8,13 (d, J = 8,92 Hz, 1 H), 8,43 (dt, J = 1,79, 0,81 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 1,19 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 5bSíntesis a gran escala de N-piridazin-3-il-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi)benciliden)-piperidina-1-carboxamida

45 A una mezcla de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina, (37,1 g, 0,10 mol, véase el ejemplo 1b, etapa 5) y piridazin- 3-ilcarbamato de fenilo (21,5 g, 0,10 mmol, véase el ejemplo 39, etapas 1 y 2) en acetonitrilo (400 ml) se añadió gota a gota diisopropilil amina (25,8 g, 0,20 mol). Se formó una solución después de 2 horas de agitación. La solución ligeramente turbia se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se vertió en 2,5 l de agua de hielo agitada. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. El sólido se retiró por filtración, se enjuagó con 300 ml de agua y se seca a presión con succión. Esto se disolvió en 400 ml de diclorometano. Se retiró agua usando un embudo de separación y después la solución se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío hasta ~ 50 ml. El sólido viscoso se diluyó con 65 ml de acetato de etilo y después con 85 ml de metil t-butil éter. Se formó una solución, y comenzó la separación de sólido. La mezcla de cristalización se mantuvo a -10°C durante 2 horas y se filtró. El sólido se enjuagó con EtOAc : MTBE (40 ml) y se seca a presión con succión. El secado adicional a vacío a 40°C durante 7 horas y después a 35°C durante 6 h proporcionó 30,3 g (66%) de producto. Las aguas madre se concentraron a vacío hasta 19 g de un aceite viscoso. Esto se disolvió en 15 ml de acetato de etilo. La solución se diluyó con 60 ml de metil t-butil éter, se sembró y se mantuvo a 5°C durante 18 horas. El sólido que cristalizó se retiró por filtración, se enjuagó con

10 ml de metil t-butil éter, y se seca a presión con succión. Se obtuvieron 9,0 g (20%) de producto adicional. Rendimiento total = 39,3 g (86%).

Ejemplo 6

Síntesis de N-2,1-benzoisoxazol-3-il-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)-piperidina-1-carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se combinaron clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (150 mg, 0,40 mmol, del ejemplo 1, etapa 5) y benzo[c]-isoxazol-3-ilcarbamato de fenilo (113 mg, 0,40 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3-amino-2,1-benzoisoxazol) proporcionando el compuesto del título (168 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 495,2, 376,2, 335,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,56 (dt, J = 50,88, 5,69 Hz, 4 H), 3,66 (dt, J = 37,31, 5,71 Hz, 4 H), 6,48 (s, 1 H), 6,98 - 7,07 (m, 2 H), 7,13 (ddd, J = 8,75, 0,68, 0,56 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 7,77 Hz, 1 H), 7,30 (ddd, J = 8,75, 6,80, 1,16 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,99 Hz, 1 H), 7,49 - 7,66 (m, 2 H), 7,85 (dt, J = 8,13, 1,03 Hz, 1 H), 8,09 (ddd, J = 8,72, 2,67, 0,38 Hz, 1 H), 8,43 (td, J = 1,82, 0,93 Hz, 1 H).

Ejemplo 7

Síntesis de N-(5-metilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)-piperidina-1-carboxamida

15 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 5-metilpiridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,274 g, 1,2 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3-amino-5-metilpiridina) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155, 1,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron formando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (300 mg, 64%). EM (IQPA 10 V) AP + 458,16; RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz) δ ppm 2,34 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,46 (t, J = 5,46 Hz, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,13 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,58 Hz, 1 H), 7,4 (dd, J = 7,8 Hz, 2 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,8 Hz, 2,5 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 2 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

Ejemplo 8

Síntesis de N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)-piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

30 6-Metoxipiridin-3-ilcarbamato de fenilo

3-Amino-5-metoxipiridina (5,00 g, 40,3 mmol) se disolvió en THF (80 ml) se enfrió hasta 0°C, se trató con piridina (4,07 ml, 50,4 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (5,32 ml, 42,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta T A durante varias horas y se agitó durante 12 horas adicionales. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando el producto en forma de un sólido de color rojizo (9,45 g, 96%), que se usó sin purificación.

Etapa 2

40 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 6-metoxipiridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,244 g, 1,0 mmol, de la etapa 1) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155g, 1,2 mmol) y se calentó hasta 50°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo el compuesto del título (280 mg, 58%) en forma de cristales de color blanco después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 485,30; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,34 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,46 (t, J = 5,46 Hz, 4 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 6,38 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,60 Hz, 2 Hz, 1 H), 7,4 (dd, J = 8,5 Hz, 1 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,9 Hz, 2,7 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 2,5 Hz, 1 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,77 Hz, 2,5 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), (s, 1 H).

50 Ejemplo 9

Síntesis de N-(piridin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)-piperidina-1-carboxamida

Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol, del ejemplo 1, etapa 5) y piridin - 2 -ilcarbamato de fenilo (0,254 mg, 1,2 mmol, de la etapa 1) en DMSO (2,5 ml) se

5 trató con diisopropiletilamina (0,155g, 1,2 mmol preparado según el procedimiento descrito en Synthesis, **1997**,1189–1194 a partir de 2 – aminopiridina) en DMSO (2,5 ml.) y se calentó hasta 60°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido de color blanco. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (280 mg, 58%). EM (IQPA 10 V) AP + 455,21; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,34 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,46 (t, J = 5,46 Hz, 4 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 6,46 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,92 (c d, J = 5,07 Hz, 1,1 Hz, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,2 (d, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,39 (dt, J = 7,6 Hz, 2 Hz, 1 H), 7,64 (dt, J = 7,22 Hz, 1 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,7 Hz 1 H), 8,20 (m, 2 H), 8,55 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H).

Ejemplo 10

Síntesis de N-fenil-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)- piperidina-1-carboxamida

15 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) e isocianato de fenilo (0,143 g, 1,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) y se agitó a T A durante 18 horas. La mezcla de reacción se agitó con K₂CO₃ durante 1 h y después se repartió después de diluir con diclorometano adicional (200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (1% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo el compuesto del título (100 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco después de trituración con dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 454,28; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,34 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,89 (t, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,19 - 7,22 (m, 3 H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,77 Hz, 2 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,8 Hz, 2,8 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H).

Ejemplo 11

25 Síntesis de clorhidrato de N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(3-{[5- (trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)- piperidina-1-carboxamida

30 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 6-cianopiridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,286 g, 1,00 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, **1997**, 1189 - 1194 a partir de 3- amino-6-cianopiridina) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155, 1,2 mmol) y se calentó hasta 50°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron formando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo un aceite tras la concentración de las fracciones puras. Este aceite se disolvió en 20 ml de dietil éter y se trató con 1 ml de HCl 1 N en dietil éter. El sólido resultante se recogió mediante filtración proporcionando el compuesto de título. (270 mg, 56%). EM (IQPA 10 V) AP + 480,20; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,36 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H + DMSO), 3,49 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,56 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 7,4 (dd, J = 8,5 Hz, 1 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,75 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 9,24 Hz, 3 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,8 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

Ejemplo 12

Síntesis de N-(5-metoxipirazin-2-il)-4-(3-{[5- (trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)- piperidina-1-carboxamida

45 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 5- metoxipirazin-2-ilcarbamato de fenilo (0,254 g, 1,2 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, **1997**, 1189 - 1194 a partir de 2- amino-5-metoxipirazina) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155, 1,2 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta un sólido de color blanco. La trituración con dietil éter proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (365 mg, 75%). EM (IQPA 10 V) AP + 486,25; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,32 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,44 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 6,37 (s, 1 H), 7,05 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,57 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 7,6 Hz, 2 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J = 9,2 Hz, 2,7 Hz, 1 H), 8,53 (m, 2), 9,18 (s, 1 H).

Ejemplo 13Síntesis de N-1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamidaEtapas

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de fenilo

- 5 A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilamina (0,50 g, 3,7 mmol, véase Synthesis, 2005, N° 15, 2503 - 2506) en THF (4 ml) y CH₃CN (6 ml) se añadió piridina (0,36 ml, 4,4 mol) seguido de cloroformiato de fenilo (0,49 ml, 3,8 ml) lentamente. La reacción se agitó durante toda una. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía (0 - 100% de EtOAc / hexano) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,213 g, 23%). EM M + 1: 254,15.

Etapas

- 15 A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilcarbamato de fenilo (0,150 g, 0,60 mmol, de la etapa 1) en DMSO (5 ml) se añadió clorhidrato de 2-(3- piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (0,22 g, 0,60 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5), seguido de la adición de trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante toda una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua, NH₄Cl saturado, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (0 - 5% de MeOH / CH₂Cl₂) proporcionó una espuma. Se añadió dietil éter y se formó un precipitado que se recogió mediante filtración proporcionando el compuesto del título (208 mg). EM M + 1: 494,19; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 11,38 - 11,40 (m, 1 H), 8,54 - 8,56 (m, 1 H), 8,46 - 8,49 (m, 1 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,92 - 9,94 (m, 1 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 7,11 - 7,15 (m, 1 H), 7,02 - 7,06 (m, 2 H), 6,37 - 6,40 (m, 1 H), 6,31 - 6,34 (m, 1 H), 3,55 (t, 2 H), 3,47 (t, 2 H), 3,28 - 3,30 (m, 1 H), 2,50 - 2,51 (m, 1 H), 2,34 (t, 2 H).

Ejemplo 14Síntesis de N-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamidaEtapas

1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilcarbamato de fenilo

- 25 A una solución de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilamina (1,85 g, 13,8 mmol, Alfa Aesar) en THF (10 ml) y CH₃CN (8 ml) se añadió piridina (1,34 ml, 16,6 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (2,27 ml, 14,5 mmol) lentamente. La reacción se agitó durante toda una noche. La reacción se concentró proporcionando un aceite, que se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se secó usando un separador de fases SPE y se concentró proporcionando un sólido. Esto se recogió en CH₂Cl₂ y el precipitado se filtró proporcionando el producto deseado (2,0 g, 57%) que se usó sin purificación. EM M + 1: 256,06.

Etapas

- 35 A una solución de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-ilcarbamato de fenilo (0,15 g, 0,62 mmol, de la etapa 1) en DMSO (5 ml) se añadió clorhidrato de 2-(3- piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (0,23 g, 0,62 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5), seguido de trietilamina (0,16 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante toda una noche. La reacción se enfrió y se añadió EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua, NH₄Cl saturado, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía (0 - 5% de MeOH / CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto deseado en forma de una espuma (144 mg). EM (M + 1): 495,1; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 8,76 - 8,80 (m, 1 H), 8,54 - 8,56 (m, 1 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,01 - 8,04 (m, 1 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,02 - 7,05 (m, 2 H), 6,37 - 6,40 (m, 1 H), 3,56 (t, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 3,28 - 3,30 (m, 1 H), 2,50 - 2,51 (m, 1 H), 2,33 - 2,38 (m, 2 H).

Ejemplo 15Síntesis de N-[[4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidin-1-il]carbonil]piridina-2-carboxamidaEtapas

Picolinoilcarbamato de fenilo

- 45 Se disolvió picolinamida (0,500 g, 16 mmol) en THF (25 ml) y se enfrió hasta -10°C. A la solución, se añadió gota a gota litio diisopropil amiduro (5,1 ml, 2,0 M en heptano / THF / etil benceno, 10 mmol). La mezcla resultante se agitó a -10°C durante 15 minutos después se trató con cloroformiato de etilo (1,69 ml, 12,3 mmol) en THF (5 ml). Después de 20 minutos la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas tiempo en el que la reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice

(20 - 50% de EtOAc en heptano) proporcionando el producto deseado (0,504 g) que se usó sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 7,18 - 7,26 (m, 3 H), 7,34 - 7,41 (m, 2 H), 7,54 (ddd, J = 7,63, 4,78, 1,23 Hz, 1 H), 7,92 (td, J = 7,74, 1,70 Hz, 1 H), 8,28 (dt, J = 7,82, 1,09 Hz, 1 H), 8,62 (ddd, J = 4,77, 1,67, 0,93 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Etapa 2

- 5 Se combinaron picolinoilcarbamato de fenilo (145 mg, 0,599 mmol, de la etapa 1), clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (175 mg, 0,472 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5), y diisopropiletil amina (0,16 ml, 0,92 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se calentó hasta 50°C. Después de 3 horas la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró formando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20 - 75% de MeOH en CH_2Cl_2) proporcionando el compuesto deseado (0,152 g). EM IQPA (M + 1): 483,1, 376,1, 335,1; M - 481,1; RMN de ^1H (CD_3OD 400 MHz) δ ppm 2,45 - 2,72 (m, 4 H), 3,64 (m, 4 H), 6,47 (s, 1 H), 6,964 - 7,06 (m, 2 H), 7,08 - 7,20 (m, 2 H), 7,40 (td, J = 7,65, 0,91 Hz, 1 H), 7,63 (ddd, J = 7,63, 4,76, 1,23 Hz, 1 H), 1 H), 8,02 (td, J = 7,75, 1,69 Hz, 1 H), 8,08 (ddd, J = 8,71, 2,55, 0,61 Hz, 1 H), 8,18 (dt, J = 7,86, 1,08 Hz, 1 H), 8,42 (td, J = 1,72, 0,80 Hz, 1 H), 8,67 (ddd, J = 4,76, 1,69, 0,95 Hz, 1 H).

Ejemplo 16

- 15 Síntesis de 6-metil-N-[[4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidin-1-il]arbonil]piridina-2-carboxamida

- 20 2-Metilpicolinoilcarbamato de fenilo (150 mg, 0,585 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento en el ejemplo 15, etapa 1 a partir de 6-metil-piridina-2-carboxamida), clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometil-piridina (175 mg, 0,472 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5), y diisopropiletil amina (0,16 ml, 0,92 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml) y se calentó hasta 50°C. Después de 3 horas la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10 - 75% de EtOAc en CH_2Cl_2) proporcionando el compuesto del título (0,197 g). EM IQPA M + 497,2, 376,12, 335,12; RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 2,46 - 2,70 (m, 4 H), 3,64 (m, 4 H), 6,47 (s, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 7,40 (td, J = 7,69, 0,73 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 7,80, 0,46 Hz, 1 H), 7,88 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,98 (ddd, J = 7,74, 0,99, 0,50 Hz, 1 H), 8,08 (ddd, J = 8,73, 2,48, 0,66 Hz, 1 H), 8,42 (td, J = 1,75, 0,87 Hz, 1 H).

- 25 Ejemplo 17

Síntesis de 4-[3-(benciloxi)benciliden]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

Etapa 1

Éster dietílico del ácido (3-benciloxi-bencil)-fosfónico

- 30 1-Benciloxi-3-bromometil-benceno (4,95 g, 17,9 mmol) se trató con fosfito de trietilo (3,2 ml, 18,7 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 3 horas la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (5,9 g).

Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-benciloxi-benciliden)-piperidina-1-carboxílico

- 35 Siguiendo en procedimiento del ejemplo 1, etapa 4, se usaron el éster dietílico del ácido (3-benciloxi-bencil)-fosfónico (1,0 g, 3,0 mmol, de la etapa 1) y éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (500 mg, 2,5 mmol) proporcionando el compuesto del título (534 mg).

Etapa 3

Trifluoroacetato de 4-(3-benciloxi-benciliden)-piperidina

- 40 Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-(3-benciloxi-benciliden)-piperidina-1-carboxílico (534 mg, 1,4 mmol) de la etapa 2 en CH_2Cl_2 (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1,05 ml, 14,1 mmol). Después de 2 horas, la solución se concentró proporcionando el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (550 mg).

Etapa 4

- 45 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se usaron trifluoroacetato de 4-(3-benciloxi-benciliden)-piperidina (550 mg, 1,4 mmol, de la etapa 3) y piridin-3-ilcarbamato de fenilo (331 mg, 1,55 mmol) proporcionando el compuesto del título (530 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 400,2; RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ ppm 2,40 - 2,46 (m, 2 H), 2,46 - 2,52 (m, 2 H), 3,48 - 3,54 (m, 2 H), 3,60 - 3,66 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 6,76 - 6,89 (m, 3 H), 7,22 (t, J = 8,09 Hz, 1 H), 7,26 - 7,46 (m, 5 H), 7,86 - 7,95 (m, J = 8,36, 2,48, 1,45, 0,89 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,81, 1,40 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,53 Hz, 1 H).

Ejemplo 18Síntesis de N-2,1-benzisoxazol-3-il-4-[3-(4-fluorofenoxi)benciliden]- piperidina-1-carboxamidaEtapa 1

Éster dietílico del ácido [3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]fosfónico

- 5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 17, etapa 1, partiendo de bromuro de 3-(4-fluorofenoxi)bencilo (1,0 g, 3,6 mmol) produjo el compuesto del título (1,2 g).

Etapa 2

Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-benciliden]-piperidina-1- carboxílico

- 10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 4, usando el éster dietílico del ácido [3-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]fosfónico (1,2 g, 3,5 mmol) (Etapa 1) y el éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (707 mg, 3,55 mmol) produjo el compuesto del título (1,05 g).

Etapa 3

Clorhidrato de 4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-benciliden]-piperidina

- 15 El éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-fluorofenoxi)-benciliden]-piperidina- 1- carboxílico (1,05 g, 2,74 mmol) (etapa 2) se disolvió en CH₂Cl₂ (20 ml) y se trató con HCl en dietil éter (8,2 ml, 16,4 mmol). Después de 16 horas la solución se concentró y se suspendió el residuo en dietil éter. El sólido resultante se filtró proporcionando el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (774 mg).

Etapa 4

- 20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se usaron clorhidrato de 4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-benciliden]-piperidina (200 mg, 0,625 mmol) (etapa 3) y benzo[c]isoxazol-3-ilcarbamato de fenilo (175 mg, 0,688 mmol) proporcionando el compuesto del título (275 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 444,2, 284,2, AP - 442,2; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,46 - 2,52 (m, 2 H), 2,57 - 2,63 (m, 2 H), 3,56 - 3,62 (m, 2 H), 3,66 - 3,72 (m, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 6,78 - 6,87 (m, 2 H), 6,91 - 6,96 (m, J = 7,93, 1,25, 0,68, 0,57 Hz, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 4 H), 7,25 - 7,31 (m, 2 H), 7,47 (dt, J = 8,41, 0,77 Hz, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,09 (d, J = 7,90 Hz, 1 H).

Ejemplo 19Síntesis de N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-[3-(4-fluorofenoxi)benciliden]- piperidina-1-carboxamida

- 30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se usaron clorhidrato de 4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-benciliden]-piperidina (200 mg, 0,625 mmol, del ejemplo 18, etapa 3) y 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato de fenilo (160 mg, 0,40 mmol) proporcionando el compuesto del título (196 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 422,2, 284,2, AP - 420,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1,83 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,42 (td, J = 5,76, 1,10 Hz, 2 H), 2,51 (td, J = 5,88, 1,13 Hz, 2 H), 3,47 - 3,52 (m, 2 H), 3,57 - 3,63 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 6,77 - 6,84 (m, 2 H), 6,94 - 6,98 (m, J = 7,78, 1,45, 0,77, 0,77 Hz, 1 H), 6,98 - 7,03 (m, 2 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 7,29 (t, J = 7,85 Hz, 1 H).

Ejemplo 20Síntesis de 4-[3-(4-fluorofenoxi)benciliden]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

- 35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa 6, se usaron clorhidrato de 4-[3-(4-fluoro-fenoxi)-benciliden]-piperidina (200 mg, 0,625 mmol, del ejemplo 18, etapa 3) y piridin-3-ilcarbamato de fenilo (147 mg, 0,688 mmol) proporcionando el compuesto del título (238 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 404,3, AP - 402,1; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,43 (td, J = 5,79, 1,10 Hz, 2 H), 2,52 (td, J = 5,89, 1,01 Hz, 2 H), 3,51 - 3,55 (m, 2 H), 3,60 - 3,66 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 6,78 - 6,84 (m, 2 H), 6,95 - 6,98 (m, J = 7,67, 1,53, 0,75, 0,75 Hz, 1 H), 6,98 - 7,04 (m, 2 H), 7,05 - 7,15 (m, 2 H), 7,30 (t, J = 7,77 Hz, 1 H), 7,34 (ddd, J = 8,41, 4,84, 0,76 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, J = 8,39, 2,60, 1,45 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,85, 1,46 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 2,62, 0,67 Hz, 1 H).

Ejemplo 21Síntesis de N-(5-fenilpirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxibenciliden})piperidina-1-carboxamida

- 45 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 5- fenilpirazin-2-ilcarbamato de fenilo (0,291 g, 1,00 mmol) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de NH₃ 1 N en MeOH, en

5 diclorometano) produciendo el compuesto del título (200 mg, 37%) en forma de cristales de color blanco después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 532,25; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,34 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,50 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,69 (d, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,01 - 7,03 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,19 (d, J = 8,59 Hz, 2 H, 1 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 8,02 (dd, J = 7,03 Hz, 1,95 Hz, 2 H), 8,17 (dd, J = 8,78 Hz, 2,15 Hz, 1 H), 8,53 (d, J = 2,5 Hz 1 H), 8,85 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H).

Ejemplo 22

Síntesis de N-(5-metil-pirazin-2-il)-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi)benciliden)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

10 5-metilpirazin-2-ilcarbamato de fenilo

15 2-Amino-5-metil-pirazina (2,00 g, 21,25 mmol) se disolvió en THF (80 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató con piridina (1,77 g, 22,3 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de fenilo (3,49 g, 22,3 mmol) en THF (30 ml). Después de agitar durante 3 horas, se añadieron 100 ml de MeCN y la mezcla de reacción se redujo hasta un volumen de 100 ml a vacío. El compuesto del título en forma de cristales de color blanco se recogió mediante filtración (2,5 g, 55% y se usó sin purificación adicional).

Etapa 2

20 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 5- metilpirazin-2-ilcarbamato de fenilo (0,214 g, 1,00 mmol, de la etapa 1) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo el compuesto del título (200 mg, 37%) en forma de cristales de color blanco después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 470,22; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,33 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,44 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,48 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,55 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 7,02 - 7,04 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,57 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,77 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,19 (dd, J = 8,58 Hz, 2,14 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H).

Ejemplo 23

Síntesis de N-(6-metoxipirazin-2-il)-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi)benciliden)piperidina-1-carboxamida

30 Etapa 1

6-metoxipirazin-2-ilcarbamato de fenilo

35 2-Amino-6-metoxi-pirazina (1,00 g, 8 mmol) se disolvió en una mezcla 1 : 2 de THF : MeCN (30 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató con piridina (0,664 g, 8,3 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de fenilo (1,3 g, 8,3 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 18 horas, el sólido de color blanco resultante se recogió mediante filtración (1,3 g, 68%) y se usó sin purificación adicional.

Etapa 2

40 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 6- metoxipirazin-2-ilcarbamato de fenilo (0,245 g, 1,00 mmol, de la etapa 1) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en una mezcla 1 : 1 de hexanos y etil éter produciendo el compuesto del título (310 mg, 69%) en forma de cristales de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 486,20; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,33 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,44 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,55 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 6,37 (s, 1 H), 7,02 - 7,04 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 7,62 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,59 Hz, 2,14 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

Ejemplo 24Síntesis de N-(3-metil-pirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamidaEtapa 1

3-metilpirazin-2-ilcarbamato de fenilo

- 5 Una solución de 2-amino-3-metil-pirazina (1,50 g, 1,37 mmol) en una mezcla 1 : 2 de THF : MeCN (30 ml) y piridina (0,664 g, 1,44 mmol) se trató gota a gota con cloroformiato de fenilo (1,3 g, 1,44 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido y se usó sin purificación adicional.

Etapa 2

- 10 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,510 g, 1,37 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 3- metilpirazin-2-ilcarbamato de fenilo (0,315 g, 1,37 mmol, de la etapa 1) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo el compuesto del título (100 mg, 15%) en forma de cristales de color blanco después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 470,22; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 2,34 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,45 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 7,02 - 7,04 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,01 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 8,58 Hz, 2,74 Hz, 2 H), 8,22 (d, J = 2,54 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

Ejemplo 25Síntesis de N-(piridazin-4-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamidaEtapa 1

Piridazin-4-ilcarbamato de fenilo

- 25 Una solución de 4-aminopiridazina (2,5 g, 26,3 mmol) en una mezcla 1 : 1 de THF : MeCN (20 ml) y piridina (2,18 g, 27,6 mmol) se trató gota a gota con cloroformiato de fenilo (1,3 g, 27,6 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 18 horas, se recogió el sólido resultante y se secó proporcionando el compuesto de título (2 g, 37%).

Etapa 2

- 30 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y piridazin- 4-ilcarbamato de fenilo (0,215 g, 1,00 mmol, de al etapa 1) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en una mezcla 1 : 1 de hexanos y etil éter produciendo el compuesto del título (335 mg, 73%) en forma de cristales de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 456,16; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,36 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,44 (t, J = 5,46 Hz, 2 H + DMSO), 3,49 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,56 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 7,03 - 7,04 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 5,86 Hz, 2,73 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8,60 Hz, 2,15 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 5,86 Hz, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 9,25 (d, J = 2,93 Hz, 1 H).

Ejemplo 26Síntesis de N-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamidaEtapa 1

6-Metoxipiridazin-3-ilcarbamato de fenilo

- 45 Una solución de 3-amino - 6 - metoxipiridazina (1,25 g, 10,00 mmol) en una mezcla 1 : 1 de THF : MeCN (20 ml) y piridina (0,83 g, 1,5 mmol) se trató gota a gota con cloroformiato de fenilo (1,65 g, 10,5 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 3 horas, se recogió el sólido resultante y se secó proporcionando el compuesto de título (2 g, 81%).

Etapa 2

- 50 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,371 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 6- metoxipiridazin- 3-ilcarbamato de fenilo (0,215 g, 1,00 mmol, de la etapa 1) en DMSO (2,5

ml) se trató con diisopropiletilamina (0,155 g, 1,2 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en una mezcla 1 : 1 de hexanos y etil éter produciendo el compuesto del título (365 mg, 75%) en forma de cristales de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 486,19; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,33 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,44 (t, J = 5,46 Hz, 2 H + DMSO), 3,48 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,55 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,93 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 7,02 - 7,04 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 9,37 Hz, 2 H), 7,21 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 9,57 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 8,59 Hz, 2,54 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H).

Ejemplo 27

10 Síntesis de N-(6-cloropirazin-2-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

6-cloropirazin-2-ilcarbamato de fenilo

15 Una solución de 2-amino-6-cloropirazina (2,0 g, 15,44 mmol) en una mezcla 1 : 1 de THF : MeCN (20 ml) y piridina (1,28 g, 16,2 mmol) se trató gota a gota con cloroformiato de fenilo (2,54 g, 16,2 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar durante 18 horas, se recogió el sólido resultante y se secó proporcionando el compuesto de título (2 g, 53%).

Etapa 2

20 Una solución de clorhidrato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- trifluorometil-piridina (0,370 g, 1,00 mmol) (del ejemplo 1, etapa 5) y 6- cloropirazin-2-ilcarbamato de fenilo (0,262 g, 1,00 mmol, de la etapa 1) en DMSO (2,5 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice 5% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo el compuesto del título (175 mg, 36%) en forma de cristales después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 490,13; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,32 (s, 3 H), 2,34 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,45 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 7,02 - 7,04 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,01 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 5,28 Hz, 2,74 Hz, 2 H), 8,25 (s, 1 H), 9,0 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H).

Ejemplo 28

30 Síntesis de 4-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(6- bromopiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

6-bromopiridin-3-ilcarbamato de fenilo

35 A una solución de 2-bromo-5-aminopiridina (3,0 g, 17,3 mmol) en THF (44 ml) enfriada hasta 0°C se añadió piridina (1,8 ml, 21,7 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (2,3 ml, 18,2 mmol). Se formó un precipitado y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se agitó a T A durante toda una noche y se inactivó con HCL 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (4,81 g, 94% de rendimiento).

Etapa 2

40 A una solución de 6-bromopiridin-3-ilcarbamato de fenilo (1,03 g, 3,5 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió 2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)-fenoxi)-5- (trifluorometil)-piridina (1,3 g, 3,51 mmol) seguido de trietilamina (0,98 ml, 7,01 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante toda una noche y se dejó enfriar hasta T A. la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (0 - 5% de MeOH / CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título en forma de un aceite , que se espumó tras bombeo (1,76 g, 94% de rendimiento). EM (IQPA 10 V) AP + 2 535,08; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,46 (t, 2 H), 2,59 (t, 2 H), 3,50 (t, 2 H), 3,59 (t, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 6,47 (s a, 1 H), 6,97 - 7,03 (m, 3 H), 7,08 (d, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H), 7,87 - 7,92 (m, 2 H), 8,20 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H).

Ejemplo 29

Síntesis de 4-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(2- fluorofenil)piperidina-1-carboxamida (PF-0455 1858)

50 A una solución de clorhidrato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)- fenoxi)-5-(trifluorometil)-piridina (0,150 g) y trietilamina (0,124 ml, 2,20 equiv) en diclorometano (2 ml, 0,2 M) se añadió isocianato de 4-fluorofenilo (0,050 ml, 1,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con

5 diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 - 10% de acetato de etilo / diclorometano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,172 g, 90% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,47 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 2,61 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,52 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,61 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 6,41 (1 H, s), 6,64 (1 H, t, J = 3,5 Hz), 6,94 - 7,05 (5 H, m), 7,07 - 7,12 (2 H, m), 7,39 (1 H, t, J = 7,80 Hz), 7,90 (1 H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,10 (1 H, td, J = 8,2, 1,7 Hz), 8,44 (1 H, dd, J = 1,6, 0,8 Hz).

Ejemplo 30

Síntesis de 4-(3-(5-cianopiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il) piperidina-1-carboxamida

10 Una solución de trifluoroacetato de 2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5- cianopiridina (0,280 g, 0,72 mmol) y piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,154 g, 0,72 mmol) en DMSO (2,0 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron formando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5% de NH₃ 1 N en MeOH, en diclorometano) produciendo el compuesto del título (155 mg, 52%) en forma de cristales de color blanco después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 412,16; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,34 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,45 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 7,02 - 7,04 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,20 Hz, 1 H), 7,25 - 7,27 (m, 1 H), 7,39 (t, J = 8,01 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 5,28 Hz, 2,74 Hz, 2 H), 8,10 (d, J = 2,86 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,8 (m, 1 H), 8,75 (s, 1 H).

Ejemplo 31

Síntesis de N-(piridin-3-il)-4-(3-{{fenil-2-il}oxi}benciliden)-piperidina-1- carboxamida

Etapas 1

2-(3-Piperidin-4-iliden-metil-fenoxi)benceno

25 Una suspensión de 4-(3-hidroxibenciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,73 mmol), ácido fenil bórico (418 mg, 3,43 mmol), acetato cúprico (314 mg, 1,73 mmol), trietil amina (1,21 ml, 1,8 mmol), y tamices de polvo de 4 Å (300 mg) en diclorometano (15 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con disolvente adicional y se filtró para retirar el material sólido, se lavó sucesivamente con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ proporcionando un aceite de color marrón. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (1 : 4 de acetato de etilo : heptano) proporcionando el intermedio material Boc - protegido (190 mg, 33%). Este material se disolvió en diclorometano (20 ml) y se agitó con ácido trifluoroacético (1 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta una espuma que se disolvió en tolueno y se volvió a evaporar proporcionando el compuesto del título que se usó en la siguiente reacción.

Etapas 2

35 A una solución de 2-(3-Piperidin-4-iliden-metil-fenoxi)benceno (0,068 g, 0,26 mmol de la etapa 1) y piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,100 g, 0,47 mmol) en DMSO (2,0 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de metanol en acetato de etilo) produciendo el compuesto del título (40 mg, 40%) en forma de cristales de color blanco después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 386,11; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,32 (dt, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,41 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,43 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,19 Hz, 2,14 Hz, 1 H), 7,00 (m, 3 H), 7,12 (d, J = 7,39 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,38 Hz, 4,68 Hz, 2 H), 7,31 - 7,39 (m, 4 H), 7,84 (dd, J = 8,39 Hz, 3,9 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 4,67 Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H).

Ejemplo 32

Síntesis de N-(piridazin-3-il)-4-(3-{{fenil-2-il}oxi}benciliden)-piperidina-1- carboxamida

50 Una solución de 2-(3-piperidin-4-iliden-metil-fenoxi)benceno (0,068 g, 0,26 mmol de la etapa 1) y piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (0,100 g, 0,47 mmol) en DMSO (2,0 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,170 g, 1,6 mmol) y se calentó hasta 60°C. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (10% de metanol en acetato de etilo) produciendo el compuesto del título (45 mg, 50%) en forma de cristales de color blanco después de trituración en dietil éter. EM (IQPA 10 V) AP + 387,11; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 2,32 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,41 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 3,43 (t, J = 5,46

Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 6,83 (dd, J = 7,41 Hz, 2,54 Hz, 1 H), 7,00 (m, 3 H), 7,12 (d, J = 2,14 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 4 H), 7,52 (dd, J = 8,97 Hz, 4,68 Hz, 2 H), 7,96 (d, J = 9,16 Hz, 1 H), 8,80 (d, J = 4,72 Hz, 1 H), 9,84 (s, 1 H).

Ejemplo 33

5 Síntesis de 4-(3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]benciliden)-N-piridin-3- ilpiperidina-1- carboxamida

Etapa 1

3-(5-Bromopiridin-2-iloxi)fenil)metanol

10 Se suspendieron 3-hidroximetil-fenol (3,205 g, 25,82 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (5,00 g, 28,4 mmol) y carbonato de cesio (9,26 g, 28,4 mmol) en DMSO (40 ml) y se calentó hasta 100°C. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua (400 ml) y acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (10 - 60%, EtOAc : heptano) produciendo el producto deseado (5,71 g, 79% de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

15 EM (IQPA) M + 1 = 280,0; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,82 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 6,84 (dd, J = 8,58, 0,58 Hz, 1 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 7,13 (t, J = 1,75 Hz, 1 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,38 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 8,77, 2,53 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J = 2,63, 0,49 Hz, 1 H).

Etapa 2

5-Bromo-2-(3-(clorometil)fenoxi)piridina

20 3-(5-Bromopiridin-2-iloxi)fenil)metanol (3,00 g, 10,7 mmol), en diclorometano (30 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (0,86 ml, 11,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió tolueno (5 ml) y la mezcla se concentró mediante evaporación. El residuo se evaporó de nuevo en tolueno y se secó a alto vacío produciendo el producto deseado (3,09 g, 97%) en forma de un semisólido de color blanco. EM (IQPA) M + 1 = 300,0; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 4,64 (s, 2 H), 6,93 (dd, J = 8,68, 0,68 Hz, 1 H), 7,07 (ddd, J = 8,19, 1,17, 0,97 Hz, 1 H), 7,15 - 7,21 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,40 (t, J = 7,90 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,77, 2,53 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J = 2,53, 0,58 Hz, 1 H).

Etapa 3

3-(5-bromopiridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo

30 5-Bromo-2-(3-(clorometil)fenoxi)piridina (3,08 g, 10,3 mmol) de la etapa 2 se trató sin disolvente con trietilfosfito (2,65 ml, 15,5 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se retiró del baño de calentamiento y se trató lentamente con heptano hasta que precipitó un aceite. Se añadió acetato de etilo hasta que la mezcla se hizo homogénea. Se añadió lentamente heptano de nuevo (a una temperatura más fría) hasta que se formó un precipitado de color blanco. Después de la adición de más heptano y agitación durante 15 minutos, el precipitado se filtró produciendo un sólido de color blanco (3,35 g, 81% de rendimiento). EM (IQPA) M + 1 = 400,0; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,26 (t, J = 7,02 Hz, 6 H), 3,17 (d, J = 21,64 Hz, 2 H), 3,98 - 4,08 (m, 4 H), 6,84 (d, J = 8,77 Hz, 1 H), 7,00 - 7,05 (m, 1 H), 7,08 (c, J = 2,21 Hz, 1 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,35 (t, J = 7,90 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,58, 2,53 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 2,73 Hz, 1 H).

Etapa 4

4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*- butilo

40 3-(5-bromopiridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (2,00 g, 5,00 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,025 ml, 0,13 mmol) se combinaron en THF (7 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (210 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 5,25 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y después se volvió a enfriar hasta 0°C. Se añadió una solución de éster *terc*- butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,05 g, 5,25 mmol) en THF (4 ml) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió una cantidad adicional de hidruro de sodio (punta de espátula) y la mezcla se agitó durante 6 horas adicionales. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta un aceite de color amarillo. Este material se cristalizó en éter isopropílico / heptano caliente. El sobrenadante se decantó y el sólido se lavó con heptano y se secó a vacío produciendo el compuesto del título (1,37 g, 62% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino. EM (IQPA) M + 1 = 345,0; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 2,30 - 2,37 (m, 2 H), 2,44 - 2,50 (m, 2 H), 3,38 - 3,44 (m, 2 H), 3,48 - 3,54 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,77, 0,58 Hz, 1 H), 6,94 - 7,00 (m, 2 H), 7,03 - 7,07 (m, 1 H), 7,35 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,67, 2,63 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 2,53, 0,58 Hz, 1 H).

Etapa 5

Trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

5 Se disolvió el 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1- carboxilato de *tert*-butilo (1,36 g, 3,05 mmol) de la etapa 4 en CH₂Cl₂ (15 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (6 ml). Después de 2 horas, se añadió tolueno y la reacción se concentró a vacío. Después de evaporar otra vez en tolueno, se secó el residuo a vacío produciendo el compuesto del título (2,08 g, rendimiento cuantitativo basado en 3 eq. de ácido trifluoroacético) en forma de un aceite de color naranja. Este material se disolvió en acetonitrilo (0,33 mmol/ml) y se usó en la siguiente etapa.

Etapa 6

10 El trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (1 mmol de la etapa 5) en acetonitrilo (3 ml) se trató con piridin-3-ilcarbamato de fenilo (236 mg, 1,10 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0 - 7% de etanol (que contenía Na₂OH ac. al 11%) : diclorometano produciendo el compuesto del título (0,340 g, 73%) en forma de una espuma de color blanco. EM (IQPA) M + 1 = 465; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,07 (s a, 1 H), 2,44 - 2,50 (m, 2 H), 2,57 - 2,63 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 2 H), 3,60 - 3,66 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 6,86 (dd, J = 8,77, 0,58 Hz, 1 H), 6,96 - 7,02 (m, 2 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 1 H), 7,37 (t, J = 7,90 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,58, 2,53 Hz, 1 H), 8,02 - 8,07 (m, 1 H), 8,23 (dd, J = 2,63, 0,68 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 4,68, 1,36 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J = 2,34 Hz, 1 H)

Ejemplo 34Síntesis de 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3- il)piperidina-1- carboxamida

20 El trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (1 mmol, de la etapa 5), en acetonitrilo (3 ml) se trató con piridazin-3- ilcarbamato de etilo (184 mg, 1,10 mmol) y diisopropiletilamina (0,52 ml, 3,00 mmol) y se calentó hasta 180°C en un microondas durante 40 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0 - 6% de etanol (que contenía NH₄OH ac. al 11% : diclorometano) produciendo una espuma de color amarillo claro (168 mg, 36% de rendimiento). EM (IQPA) M + 1 = 466,0; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,48 (t, J = 5,46 Hz, 2 H), 2,58 - 2,65 (m, 2 H), 3,60 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 6,86 (dd, J = 8,67, 0,49 Hz, 1 H), 6,96 - 7,03 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 9,16, 4,48 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,77, 2,53 Hz, 1 H), 8,24 (t, J = 2,53, 0,39 Hz, 1 H), 8,26 - 8,37 (m, 1 H), 8,79 (s a, 1 H).

Ejemplo 35Síntesis de 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(3,4-dimetilisoxazol- 5-il)piperidina-1- carboxamida

35 El trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,584 mmol, de la etapa 5), en acetonitrilo (1,75 ml) se trató con 3,4- dimetilisoxazol-5-ilcarbamato de fenilo (100 mg, 0,467 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3,4-dimetilisoxazol-5-amina) y diisopropiletilamina (0,305 ml, 1,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (0 - 6% de etanol (que contenía NH₄OH ac. al 11%: diclorometano) produciendo un aceite transparente que se evaporó en isopropil éter / diclorometano y se evaporó de nuevo en dietil éter / diclorometano proporcionando el compuesto del título (0,200 g, 96% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. EM (IQPA) M + 1 = 483,1; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,89 (s, 3 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 2,56 - 2,62 (m, 2 H), 3,45 - 3,52 (m, 2 H), 3,56 - 3,62 (m, 2 H), 6,41 (s a, 1 H), 6,61 (s a, 1 H), 6,86 (dd, J = 8,68, 0,49 Hz, 1 H), 6,95 - 7,02 (m, 2 H), 7,04 - 7,09 (m, 1 H), 7,37 (t, J = 7,90 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,58, 2,53 Hz, 1 H), 8,22 - 8,24 (m, 1 H).

Ejemplo 36Síntesis de 4-(3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamidaEtapa 1

45 (3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)fenil)metanol

50 El alcohol 3-hidroxibencilico (1,50 g, 12,1 mmol) y 2-cloro-5-bromopirimidina (2,57 g, 13,3 mmol) se suspendieron en DMSO (20 ml), se trató con carbonato de cesio (4,35 g, 13,4 mmol) y se calentó hasta 110°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió y repartió entre agua (200 ml) y heptano : acetato de etilo (1 : 1, 200 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con heptano : acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (20 - 70% de EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (0,790 g, 23% de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. EM (IQPA) M + 1 = 281,0; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 4,74 (s, 2 H), 7,08 - 7,14 (m, 1 H), 7,20 - 7,23 (m, 1 H), 7,25 - 7,30 (m, 1 H), 7,43 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 8,57 (s, 2 H).

Etapa 2

5-Bromo-2-(3-(clorometil)fenoxi)pirimidina

5 (3-(5-Bromopiridin-2-iloxi)fenil)metanol (0,790 g, 2,81 mmol) en diclorometano (9 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (0,215 ml, 2,95 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió tolueno (5 ml) y la mezcla se concentró proporcionando el compuesto del título (0,815 g, 97%) en forma de un semisólido. EM (IQPA) M + 1 = 299.0

Etapa 3

3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo

10 5-Bromo-2-(3-(clorometil)fenoxi)pirimidina (810 mg, 2,70 mmol) se trató con trietilfosfito (1 ml, 2,2 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se retiró del calentamiento y se añadieron acetato de etilo (aproximadamente 3 ml) seguido de heptano. A medida que se enfrió la mezcla de reacción se formó un precipitado de aceite. La mezcla se hizo homogénea mediante la adición de acetato de etilo. Se añadió gota a gota heptano hasta que se formó un precipitado sólido de color blanco. Se añadió heptano adicional y se filtró el sólido, se lavó con heptano y se secó a vacío produciendo el compuesto del título (0,737 g, 68 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco. EM (IQPA) M + 1 = 401,0; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,26 (t, J = 6,92 Hz, 6 H), 3,18 (d, J = 21,64 Hz, 2 H), 3,98 - 4,10 (m, 4 H), 7,06 - 7,11 (m, 1 H), 7,15 (c, J = 2,01 Hz, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 8,56 (s, 2 H).

Etapa 44-(3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (0,700 g, 1,74 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,017 ml, 0,087 mmol) se suspendieron en THF (2 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (84 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 2,1 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos y después se volvió a enfriar hasta 0°C. Se añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (0,452 g, 2,27 mmol) en THF (1,5 ml) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 40 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta un aceite de color naranja (aproximadamente 1 g). Este material se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice (10 - 40% de EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (0,285 g, 37% de rendimiento). EM (IQPA) M - 100 = 346; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 2,30 - 2,37 (m, 2 H), 2,43 - 2,52 (m, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 2 H), 3,48 - 3,55 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 6,99 - 7,05 (m, 2 H), 7,11 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 7,90 Hz, 1 H), 8,58 (s, 2 H).

Etapa 5

Trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)pirimidina

35 Se suspendió el 4-(3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,285 g, 0,629 mmol) en diclorometano (4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió tolueno y la reacción se concentró a vacío. Después de evaporar de nuevo en tolueno, el residuo se secó a vacío produciendo el compuesto del título (0,385 g, rendimiento cuantitativo basado en 2,3 eq. de ácido trifluoroacético) en forma de un aceite de color naranja. Este material se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se usó en la siguiente etapa.

Etapa 6

40 El trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)pirimidina (0,315 mmol de la etapa 5) en acetonitrilo (1,5 ml) se trató con piridin-3-ilcarbamato de fenilo (75 mg, 0,35 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3-aminopiridina) y diisopropiletilamina (0,192 ml, 1,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 72 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 10% de etanol (que contenía Na₄OH ac. al 11%) : diclorometano) produciendo el compuesto del título (0,114 g, 78% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. EM (IQPA) M + 1 = 466,1; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,48 (t, J = 5,36 Hz, 2 H), 2,61 (t, J = 5,36 Hz, 2 H), 3,55 - 3,63 (m, 2 H), 3,66 - 3,73 (m, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 7,80 Hz, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 8,21 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,97 Hz, 1 H), 8,58 (s, 2 H), 8,88 (s a, 1 H).

50 Ejemplo 37Síntesis de 4-(3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

El trifluoroacetato de 5-bromo-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)pirimidina (0,315 mmol, de la etapa 5), en acetonitrilo (1,5 ml) se trató con piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (75 mg, 0,35 mmol) y diisopropiletilamina (0,192 ml,

1,10 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 10% de etanol (que contenía Na₄OH ac. al 11%) : diclorometano produciendo el compuesto del título (0,099 mg, 67% de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. EM (IQPA) M = 466,0; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,50 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 3,60 (t, J = 5,65 Hz, 2 H), 3,59 - 3,67 (m, 2 H), 3,73 (t, J = 4,39 Hz, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,12 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 7,60 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 7,90 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J = 9,06, 4,58 Hz, 1 H), 8,41 - 8,50 (m, 1 H), 8,59 (s, 2 H), 8,78 (s a, 1 H).

Ejemplo 38

Síntesis de 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1- carboxamida

10 Etapa 1

4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*- butilo

A una solución de 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1- carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 33, etapa 4) (1,64 g, 3,68 mmol) en tolueno (12 ml) y agua (0,6 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió ácido ciclopropil bórico (410 mg, 4,77 mmol), fosfato de potasio (2,24 g, 12,9 mmol) triciclohexilfosfina (103 mg, 0,367 mmol) y acetato de paladio (41,2 mg, 0,184 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante toda una noche. La reacción se enfrió hasta T A y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (0 - 50% de EtOAc / hexano) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite que solidificó en la bomba de vacío (1,3 g, 87% de rendimiento).

20 Etapa 2

Trifluoroacetato de 5-ciclopropil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil) fenoxi)piridina

A una solución de 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1- carboxilato de *terc*- butilo (350 mg, 0,861 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 25,8 mmol). La reacción se agitó a T A durante toda una noche. La reacción se concentró proporcionando un aceite. Se añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se concentró de nuevo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (253 mg, 70% de rendimiento).

Etapa 3

A una solución de trifluoroacetato de 5-ciclopropil-2-(3-(piperidin-4- ilidenmetil) fenoxi)piridina (125 mg, 0,408 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió piridin-3-ilcarbamato de fenilo (87,4 mg, 0,408 mmol) seguido de trietilamina (0,12 ml, 0,82 mmol). La reacción se calentó hasta 60°C durante toda una noche y después se dejó enfriar hasta T A. la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 - 5% de MeOH / CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (101 mg, 58% de rendimiento). EM (IQPA 10 V) AP + 2 427,07; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 0,61 - 0,66 (m, 2 H), 0,93 - 0,99 (m, 2 H), 1,55 (s, 1 H), 1,81 - 1,89 (m, 1 H), 2,45 (t, 2 H), 2,58 (t, 2 H), 3,50 (t, 2 H), 3,60 (t, 2 H), 3,38 (s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,94 (s a, 1 H), 6,96 - 7,01 (m, 2 H), 7,20 - 7,23 (m, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,99 - 7,8,01 (m, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H).

Ejemplo 39

Síntesis de 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3- il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

Piridazin-3-amina

A una solución de 6-cloropiridazin-3-amina (19,2 g, 148 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió catalizador de Pd al 10% sobre carbono (no reducido, 55% de agua). Se añadió trietilamina (50 ml) y la mezcla se hidrogenó a 500 psi (3447,4 kPa) / mol durante 1,9 horas. La reacción se filtró y se lavó el etanol con NH₄Cl. La fase orgánica se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 g, 78% de rendimiento). EM (IQPA 10 V) AP + 1 96,2.

45 Etapa 2

Piridazin-3-ilcarbamato de fenilo

A una suspensión de piridazin-3-amina (5 g, 50 mmol) en THF (50 ml) y CH₃CN (70 ml) se añadió piridina (5,10 ml, 63,1 mmol) seguido de cloroformiato de fenilo (6,95 ml, 55,2 mmol) lentamente. La reacción se agitó durante toda una noche. La reacción se filtró retirando el precipitado. El filtrado se concentró y después se recogió en CH₂Cl₂ que se lavó con agua. La fase orgánica se secó usando separadores de fase SPE y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 - 5% de MeOH / CH₂Cl₂). Un producto secundario no deseado

eluyó primero seguido del compuesto del título que se concentró proporcionando un sólido de color blanco (7,5 g, 70% de rendimiento). EM (IQPA 10 V) AP + 1 216,12; RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm 7,20 - 7,24 (m, 2 H), 7,25 - 7,28 (m, 1 H), 7,39 - 7,44 (m, 2 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 8,94 (dd, 1 H), 11,34 (s, 1 H).

Etapa 3

- 5 A una solución de trifluoroacetato de 5-ciclopropil-2-(3-(piperidin-4- ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,972 g, 3,17 mmol) en CH_3CN (10 ml) se añadió piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (0,751 g, 3,49 mmol) seguido de diisopropiletilamina (2,76 ml, 15,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0 - 15% de EtOH / CH_2Cl_2) produciendo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (1,19 g). La recrystalización en diisopropil éter caliente con unas pocas gotas de metanol produjo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (0,857 g, 63% de rendimiento). EM (IQPA 10 V) AP + 2 428,09; RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 0,61 - 0,67 (m, 2 H), 0,93 - 0,99 (m, 2 H), 1,82 - 1,90 (m, 1 H), 2,45 (t, 2 H), 2,59 (t, 2 H), 3,54 (t, 2 H), 3,64 (t, 2 H), 6,39 (s, 1 H), 6,79 - 6,82 (m, 1 H), 6,92 - 6,96 (m, 1 H), 6,96 - 7,01 (m, 2 H), 7,30 - 7,35 (m, 2 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,73 (s a, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,82 (d, 1 H).

15 Ejemplo 40

Síntesis de 4-(3-(6-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

(3-(6-Metilpiridin-2-iloxi)fenil)metanol

- 20 3-Hidroximetil-fenol (3,69 g, 29,7 mmol), 2-fluoro-6-metil-piridina (3,00 g, 27 mmol), y carbonato de cesio (9,68 g, 29,7 mmol) se suspendieron en dimetilsulfóxido (25 ml) y se calentó hasta 110°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se repartió entre agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 50% de EtOAc / heptano) produciendo el compuesto del título (3,72 g, 64% de rendimiento) en forma de un sólido blanquecino.

25 Etapa 2

2-(3-(Clorometil)fenoxi)-6-metilpiridina

- 30 (3-(6-Metilpiridin-2-iloxi)fenil)metanol de la etapa 1 (3,7 g, 17 mmol), en diclorometano (50 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (1,50 ml, 20,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se agitó a T A durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante evaporación proporcionando el compuesto del título (4,0 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapa 3

3-(6-metilpiridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo

- 35 2-(3-(Clorometil)fenoxi)-6-metilpiridina (4,0 g, 17 mmol) de la etapa 2 se trató sin disolvente con trietilfosfito (3,67 ml, 21,4 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 - 60%, EtOAc : CH_2Cl_2) produciendo el compuesto del título (4,7 g, 82% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

40 Etapa 4

4-(3-(6-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*- butilo

- 45 3-(6-metilpiridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (4,7 g, 14 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,05 ml, 0,28 mmol) se combinaron en THF (150 ml). Se añadió hidruro de sodio (617 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 15,4 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de éster *terc*- butílico del ácido 4- oxo-piperidina-1-carboxílico (3,07 g, 15,4 mmol) en THF (15 ml). Después de 16 horas, se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 30%, EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (4,4 g, 83% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 5

Clorhidrato de 2-metil-6-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

5 Se disolvió el 4-(3-(6-metilpiridin-2-iloxi)enciliden)piperidina-1- carboxilato de *tert*- butilo (4,3 g, 11 mmol) de la etapa 4 en CH₂Cl₂ (50 ml) y se trató con HCl en dioxano (20 ml, 4,0 M, 80 mmol). Después de 16 horas se concentró la reacción a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,0 g).

Etapa 6

10 El clorhidrato de 2-metil-6-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol de la etapa 5), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (333 mg, 1,56 mmol) y trietilamina (0,79 ml, 5,66 mmol) se combinaron en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 5%, (8 : 1 de EtOH : NH₄OH conc.) : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (399 mg) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 401,5, 281,2 RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 2,45 (td, J = 5,74, 1,04 Hz, 2 H), 2,56 (td, J = 5,80, 1,15 Hz, 2 H), 3,51 - 3,58 (m, 2 H), 3,61 - 3,67 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 8,24 Hz, 1 H), 6,91 - 6,97 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 7,19 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,65 Hz, 1 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 7,90 (ddd, J = 8,38, 2,53, 1,39 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,79, 1,40 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,31 Hz, 1 H).

Ejemplo 41

Síntesis de 4-(3-(6-metilpiridin-2-iloxi)enciliden)-N-(piridazin-3- il)piperidina-1-carboxamida

20 Se combinaron clorhidrato de 2-metil-6-(3-(piperidin-4- ilidenmetil)fenoxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol, del ejemplo 40, etapa 5), piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (335 mg, 1,56 mmol) y trietilamina (0,79 ml, 5,66 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 5%, (8 : 1 de EtOAc : NH₄OH conc.) : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (336 mg) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 402,0, 281,1; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 2,46 (td, J = 5,84, 0,80 Hz, 2 H), 2,58 (td, J = 5,78, 1,13 Hz, 2 H), 3,52 - 3,63 (m, 2 H), 3,63 - 3,72 (m, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 6,65 (dt, J = 8,21, 0,69 Hz, 1 H), 6,90 - 6,97 (m, 2 H), 6,99 (dt, J = 7,16, 0,48 Hz, 1 H), 7,04 - 7,11 (m, J = 8,10, 1,21, 0,84, 0,63 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,86, 7,71 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 9,11, 4,65 Hz, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,07, 7,52 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,87 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 3,90 Hz, 1 H).

Ejemplo 42

Síntesis de 4-(3-(3-metilpiridin-2-iloxi)enciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

(3-(3-Metilpiridin-2-iloxi)fenil)metanol

35 3-Hidroxiometil-fenol (3,69 g, 29,7 mmol), 2-fluoro-3-metil-piridina (3,00 g, 27 mmol), y carbonato de cesio (9,68 g, 29,7 mmol) se suspendieron en dimetilsulfóxido (25 ml) y se calentó hasta 110°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se repartió entre agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 50% de EtOAc / heptano) produciendo el compuesto del título (3,33 g, 57% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 2

2-(3-(Clorometil)fenoxi)-3-metilpiridina

45 (3-(3-Metilpiridin-2-iloxi)fenil)metanol de la etapa 1 (3,3 g, 15 mmol), en diclorometano (50 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (1,34 ml, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se agitó a T A durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante evaporación proporcionando el compuesto del título (3,6 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapa 3

3-(3-metilpiridin-2-iloxi)encilfosfonato de dietilo

50 2-(3-(Clorometil)fenoxi)-3-metilpiridina (3,6 g, 15 mmol) de la etapa 2 se trató sin disolvente con trietilfosfito (3,3 ml, 19,3 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se

filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 - 60%, EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (4,3 g, 83% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapas 4

4-(3-(3-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 3-(3-metilpiridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (4,3 g, 13 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,05 ml, 0,28 mmol) se combinaron en THF (150 ml). Se añadió hidruro de sodio (564 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 14,1 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,81 g, 14,1 mmol) en THF (15 ml).
10 Después de 16 horas, se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 30%, EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (3,9 g, 80% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapas 5

Clorhidrato de 3-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

- 15 Se disolvió el 4-(3-(3-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,9 g, 10 mmol) de la etapa 4 en CH₂Cl₂ (50 ml) y se trató con HCl en dioxano (20 ml, 4,0 M, 80 mmol). Después de 16 horas se concentró la reacción a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,6 g).

Etapas 6

- 20 El clorhidrato de 3-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol de la etapa 5), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (333 mg, 1,56 mmol) y trietilamina (0,79 ml, 5,66 mmol) se combinaron en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 5%, (8 : 1 de EtOH : NH₄OH conc.) : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (445 mg) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 401,4, 281,2 RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 2,44 (td, J = 5,81, 1,29 Hz, 2 H), 2,57 (td, J = 5,92, 1,22 Hz, 2 H), 3,50 - 3,57 (m, 2 H), 3,61 - 3,68 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,83 - 6,94 (m, 2 H), 7,00 - 7,09 (m, 2 H), 7,28 - 7,41 (m, J = 7,28, 2,03, 1,07 Hz, 1 H), 7,87 - 7,96 (m, 2 H), 8,16 (dd, J = 4,80, 1,44 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 2,60, 0,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 43

- 30 Síntesis de 4-(3-(3-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

- Se combinaron clorhidrato de 3-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (500 mg, 1,42 mmol, del ejemplo 42, etapa 5), piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (335 mg, 1,56 mmol) y trietilamina (0,79 ml, 5,66 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 5%, (8 : 1 de EtOAc : NH₄OH conc.) : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (380 mg) en forma de una espuma de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 402,0, 281,1; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,33 (s, 3 H), 2,46 (td, J = 5,86, 0,80 Hz, 2 H), 2,59 (td, J = 5,71, 0,82 Hz, 2 H), 3,52 - 3,62 (m, 2 H), 3,64 - 3,71 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,84 - 6,94 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 7,24 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,78, 7,66 Hz, 1 H), 7,59 (dd, J = 9,15, 4,67 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,87 - 7,96 (m, J = 4,96, 1,22, 0,55, 0,55 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,97 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 4,26 Hz, 1 H).

Ejemplo 44

Síntesis de 4-(3-(5-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapas 1

(3-(5-Metilpiridin-2-iloxi)fenil)metanol

- 45 3-Hidroximetil-fenol (5,04 g, 40,6 mmol), 2-fluoro-5-metil-piridina (4,1 g, 37 mmol), y carbonato de cesio (15,0 g, 46,1 mmol) se suspendieron en dimetilsulfóxido (50 ml) y se calentó hasta 110°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 20% de EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (4,2 g, 53% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.
50

Etapa 2

2-(3-(Clorometil)fenoxi)-5-metilpiridina

5 (3-(5-Metilpiridin-2-iloxi)fenil)metanol de la etapa 1 (1,9 g, 8,8 mmol), en diclorometano (25 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (0,773 ml, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se agitó a T A durante 5 minutos. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante evaporación proporcionando el compuesto del título (2,1 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapa 3

3-(5-metilpiridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo

10 2-(3-(Clorometil)fenoxi)-5-metilpiridina (2,0 g, 8,8 mmol) se trató sin disolvente con trietilfosfito (1,89 ml, 11 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 75%, EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (1,75 g, 59% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 44-(3-(5-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20 3-(5-metilpiridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (1,75 g, 5,22 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,02 ml, 0,10 mmol) se combinaron en THF (5 ml). Se añadió hidruro de sodio (230 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 5,74 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (1,14 g, 5,74 mmol) en THF (5 ml). Después de 16 horas, se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 30%, EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (1,24 g, 62% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 5

Clorhidrato de 5-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

30 Se disolvió el 4-(3-(3-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,24 g, 3,26 mmol) de la etapa 4 en CH₂Cl₂ (10 ml) y se trató con HCl en dioxano (3,26 ml, 4,0 M, 13 mmol). Después de 16 horas se concentró la reacción a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,48 g).

Etapa 6

35 El clorhidrato de 5-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (150 mg, 0,473 mmol de la etapa 5), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (101 mg, 0,473 mmol) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (50 - 100% de EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (86 mg) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM IQPA M + 401,2, 281,2 M - 399,2 RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 2,45 (td, J = 5,89, 1,17 Hz, 2 H), 2,56 (td, J = 5,78, 1,23 Hz, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,61 - 3,67 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 6,83 - 6,87 (m, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, J = 5,12, 2,53, 1,32 Hz, 2 H), 7,04 - 7,10 (m, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 7,66 (ddd, J = 8,41, 2,49, 0,66 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, J = 8,38, 2,60, 1,44 Hz, 1 H), 7,97 (td, J = 1,63, 0,78 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,82, 1,43 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 2,55, 0,65 Hz, 1 H).

Ejemplo 45Síntesis de 4-(3-(5-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

45 Se combinaron clorhidrato de 5-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (507 mg, 1,6 mmol, del ejemplo 44, etapa 5), piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (430 mg, 2,0 mmol) y trietilamina (0,892 ml, 6,4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 10%, MeOH : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (526 mg) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM IQPA M + 402,1, 281,2 M - 400; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,29 (s, 3 H), 2,46 (td, J = 5,71, 0,93 Hz, 2 H), 2,58 (td, J = 5,74, 1,06 Hz, 2 H), 3,52 - 3,61 (m, 2 H), 3,65 - 3,71 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,41, 0,33 Hz, 1 H), 6,89 - 6,96 (m, J = 4,21, 2,47, 1,01 Hz, 2 H), 7,04 - 7,11 (m, J = 7,63, 1,41, 1,04, 0,83 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,59 (dd, J = 9,09, 4,70 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J = 8,39, 2,49, 0,66 Hz, 1 H), 7,97 (td, J = 1,63, 0,77 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 9,32 Hz, 1 H), 8,79 (d, J = 4,37 Hz, 1 H).

Ejemplo 46Síntesis de 4-(3-(5-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida

5 Se combinaron clorhidrato de 5-metil-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (150 mg, 0,473 mmol, del ejemplo 44, etapa 5), 3,4-dimetilisoxazol-5-ilcarbamato de fenilo (110 mg, 0,473 mmol) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 5-amino-3,4-dimetilisoxazol y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 30% EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (86 mg) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM IQPA M + 419,3, 378,2, 281,3; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1,83 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 2,43 (td, J = 5,86, 1,16 Hz, 2 H), 2,55 (td, J = 5,73, 1,20 Hz, 2 H), 3,48 - 3,54 (m, 2 H), 3,57 - 3,65 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,82 - 6,87 (m, 1 H), 6,89 - 6,96 (m, 2 H), 7,02 - 7,11 (m, J = 7,60, 1,50, 1,06, 0,74 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,77, 7,65 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, J = 8,38, 2,46, 1,15, 0,45 Hz, 1 H), 7,96 (td, J = 1,60, 0,72 Hz, 1 H).

Ejemplo 47Síntesis de 4-(3-(5-etoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida15 Etapas 1

4-(3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)benciliden) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 7,85 mmol, del ejemplo 33, etapa 4) se disolvió en tolueno (20 ml) y dioxano (20 ml) en atmósfera inerte. Se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,9 g, 11,7 mmol) y fosfato de potasio (3,3 g, 15,7 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas a 110°C. La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 15 ml de agua destilada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3 veces) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2 : 5 acetato de etilo : hexano) proporcionando el compuesto del título (3,45 g, 91%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,99 (m, 2 H), 6,96 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 3,49 (m, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,33 (s, 12 H); m/z (493,3, M⁺ H⁺).

Etapas 2

4-(3-(5-hidroxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una solución de 4-(3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-iloxi)benciliden) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,45 g, 7 mmo) en THF (15 ml) se añadió AcOOH (4,6 ml, 60,67 mmol) a 0°C. La temperatura se dejó calentar hasta T A y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con solución de Na₂SO₃ a 0°C y el pH de la solución se ajustó hasta 7 - 7,5. Después la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1 : 3 acetona : hexano) proporcionando el compuesto del título (2,02 g, 75%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 9,67 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 3,41 (m, 2 H), 3,31 (m, 2 H), 2,38 (m, 2 H), 2,27 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H); m/z (383,1, M⁺ H⁺).

Etapas 3

4-(3-(5-etoxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

40 A una solución agitada de 4-(3-(5-hidroxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,56 mmol) en acetona (5 ml) se añadió yoduro de etilo (0,304 g, 1,96 mmol) K₂CO₃ (0,431 g, 3,12 mmol) y 18-corona-6 (0,824 g, 3,12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a T A durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con agua fresca y solución de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1 : 19 acetona : hexanos) proporcionando el compuesto del título (610 mg, 95%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,02 (c, 2 H, J = 6,8), 3,49 (s, 2 H), 2,45 (s, 2 H), 2,30 (s, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,40 (d, J = 6,92 Hz, 3 H); m/z (411,15, M⁺ H⁺).

Etapas 4

50 5-Etoxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

A una solución de 4-(3-(5-etoxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,46 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) enfriada hasta 0°C en atmósfera de N₂ se añadió TFA (1,1 ml, 14,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a T A. La solución se concentró y después se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla

se extrajo con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,45 g, 99%); m/z (311,5, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapas 5

5 A una solución de 5-Etoxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,22 g, 0,708 mmol) en DMSO (4 ml) se añadió piridin-3-il-carbamato de fenilo (0,151 g, 0,708 mmol) seguido de trietilamina (0,265 ml, 2,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (38% de acetona, 62% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,17 g, 55%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,44 (d, J = 1,85 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,23 (m, 3 H), 6,97 (d, J = 4,05 Hz, 3 H), 6,92 (d, J = 4 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,03 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,49 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,56 (t, J = 5,7 Hz, 3 H), 2,43 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 1,40 (t, J = 8,25 Hz, 3 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 157,32, 155,27, 154,5, 151,85, 143,96, 141,15, 128,78, 137,64, 136,16, 133,59, 129,42, 127,40, 126,82, 124,83, 124,57, 123,58, 120,54, 118,31, 112,54, 64,62, 53,43, 45,71, 44,71, 41,01, 35,73, 29,14, 14,82; m/z (431,2, $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 98,8%.

15 Ejemplo 48

Síntesis de 4-(3-(5-etoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

20 A una solución de 5-Etoxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,22 g, 0,708 mmol) en DMSO (4 ml) se añadió piridazin-3-il-carbamato de fenilo (0,152 g, 0,708 mmol) seguido de trietilamina (0,265 ml, 2,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (38% de acetona, 62% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,225 g, 73%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,80 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,34 - 7,23 (m, 1 H), 6,99 - 6,93 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,02 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,6 - 2,5 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 157,32, 156,79, 155,24, 151,82, 147,4, 138,74, 137,55, 133,57, 129,40, 127,97, 126,82, 124,89, 124,56, 120,55, 118,91, 112,52, 64,61, 45,66, 44,66, 35,78, 29,14, 14,82; m/z (432,1, $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 98,76%.

Ejemplo 49

Síntesis de 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapas 1

30 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una solución agitada de 4-(3-(5-hidroxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 2,09 mmol) en DMF (5 ml) enfriado hasta 0°C se añadió yoduro de trifluoroetilo (548,9 mg, 2,614 mmol) y Cs_2CO_3 (1,3 g, 4,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1 : 19 acetona : hexano) proporcionando el compuesto del título (360 mg, 37%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 7,91 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,0 (t, J = 7,75 Hz, 1 H), 6,89 (m, 3 H), 6,33 (s, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 4,33 (c, J = 8 Hz, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H); m/z (465,1, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

40 Etapas 2

2-(3-(Piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina

45 A una solución de 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,36 g, 0,77 mmo) en CH_2Cl_2 (3 ml) enfriada hasta 0°C en atmósfera de N_2 se añadió TFA (0,46 ml, 5,97 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a T A. La solución se concentró y después se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,282 g, 99%). m/z (365,5, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapas 3

50 A una solución de 2-(3-(Piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (0,14 g, 0,38 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió piridin-3-il-carbamato de fenilo (0,082 g, 0,38 mmol) seguido de trietilamina (0,235 ml, 1,692 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetona, 70% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,13 g, 70%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,74 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,32 (m, 4 H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 3 H), 6,95 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,95 (s, 1 H), 6,90 (d, J = 8,8

Hz, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,33 (c, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 158,96, 154,56, 154,45, 150,43, 143,12, 140,48, 138,89, 137,80, 136,56, 134,41, 129,49, 127,96, 125,08, 124,74, 123,80, 121,02, 118,77, 112,57, 67,33, 67,05, 45,75, 44,70, 35,74, 29,16; m/z (485,1, $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 93,8%.

Ejemplo 50

5 Síntesis de 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

A una solución de 2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(2,2,2- trifluoroetoxi)piridina (0,2 g, 0,54 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió piridazin-3-il- carbamato de fenilo (0,118 g, 0,54 mmol) seguido de trietilamina (0,235 ml, 1,692 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetona, 70% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,141 g, 55%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,75 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,91 (m, 3 H), 6,41 (s, 1 H), 4,35 (c, J = 8 Hz, 2 H), 3,74 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,48 (m, 2 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 158,95, 156,57, 154,55, 150,42, 138,82, 137,61, 134,35, 129,50, 128,19, 127,97, 125,07, 124,87, 124,15, 121,03, 118,80, 112,57, 67,60, 67,31, 67,03, 66,74, 45,65, 44,63, 35,75, 29,14; m/z (496,1, $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 93,7%.

Ejemplo 51

Síntesis de 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapas 1

4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-(3-(5-hidroxipiridin-2- iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,56 mmol) en acetona (5 ml) enfriado hasta 0°C se añadió yoduro de isopropilo (0,33 g, 1,96 mmol) y K_2CO_3 (0,43 g, 3,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante toda una noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (1 : 19 de acetona : hexano) proporcionando el compuesto del título (0,5 g, 75%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 7,86 (d, J = 3,3 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,91 (m, 2 H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,49 (m, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,33 (d, J = 6 Hz, 6 H); m/z (425,2, $\text{M}^+ \text{H}^+$)

Etapas 2

30 5-Isopropoxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi) piridina

A una solución de 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1- carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,17 mmo) en CH_2Cl_2 (3 ml) enfriada hasta 0°C en atmósfera de N_2 se añadió TFA (0,46 ml, 5,97 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a T A. La solución se concentró y después se inactivó con solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 y el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,38 g, 99%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,94 (m, 2 H), 7,35 (m, 2 H), 7,0 (m, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 3,32 (m, 2 H), 2,76 (m, 2 H), 2,65 (m, 2 H), 1,35 (d, J = 6 Hz, 6 H).

Etapas 3

A una solución de 5-isopropoxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi) piridina (0,18 g, 0,55 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,118 g, 0,55 mmol) seguido de trietilamina (0,235 ml, 1,692 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetona, 70% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,22 g, 89,2%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,46 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 6,85 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 3,60 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6 Hz, 6 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 157,34, 155,19, 154,58, 150,73, 143,84, 141,11, 138,80, 137,68, 136,27, 135,56, 129,41, 128,34, 127,50, 124,80, 124,61, 123,60, 120,61, 118,36, 112,49, 71,68, 45,39, 44,71, 35,73, 29,15, 21,96; m/z (445,2, $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 96,0%.

50 Ejemplo 52

Síntesis de 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

A una solución de 5-isopropoxi-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)- piridina (0,18 g, 0,55 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió piridazin-3-il-carbamato de fenilo (0,118 g, 0,55 mmol) seguido de trietilamina (0,235 ml, 1,692 mmol). La

mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetona, 70% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,13 g, 52,6%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,80 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,86 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,31 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,93 (m, 3 H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,45 (c, J = 6 Hz, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,57 (m, 2 H), 2,6 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 1,33 (d, J = 6 Hz, 6 H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 157,33, 156,57, 155,18, 150,69, 138,70, 137,37, 135,54, 129,41, 128,33, 128,03, 125,0, 124,58, 120,63, 118,43, 112,45, 71,65, 45,64, 44,62, 35,75, 29,13, 21,96; m/z (446,2, M⁺ H⁺); HPLC: 98,5%.

Ejemplo 53

10 Síntesis de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

(3-(4-(Trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol

3-Hidroxiometil-fenol (1,0 g, 8,1 mmol), 4-fluorobenzo trifluoruro (1,32 g, 8,1 mmol), y carbonato de cesio (3,28 g, 10,1 mmol) se suspendieron en dimetilsulfóxido (15 ml) y se calentó hasta 110°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se repartió entre agua (150 ml) y acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 40% de EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (1,32 g) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 2

20 1-(Clorometil)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benceno

(3-(4-(Trifluorometil)fenoxi)fenil)metanol de la etapa 1 (1,3 g, 4,85 mmol), en diclorometano (10 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (0,39 ml, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró mediante evaporación y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 20% de EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (1,34 g) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 3

3-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencilfosfonato de dietilo

1-(Clorometil)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benceno (1,3 g, 4,5 mmol) se trató sin disolvente con trietilfosfito (1,2 ml, 6,8 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró proporcionando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 30%, EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (1,76 g) en forma de un aceite transparente.

Etapa 4

4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*- butilo

3-(4-(trifluorometil)fenoxi)bencilfosfonato de dietilo (1,7 g, 4,4 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,02 ml, 0,10 mmol) se combinaron en THF (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (195 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 4,9 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de éster *tert*- butílico del ácido 4- oxo-piperidina-1-carboxílico (875 mg, 4,9 mmol) en THF (5 ml). Después de 16 horas, se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10%, EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (1,75 g, 92% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapa 5

Clorhidrato de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)piperidina

Se disolvió el 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)piperidina-1- carboxilato de *tert*- butilo (1,75 g, 4,0 mmol) de la etapa 4 en CH₂Cl₂ (15 ml) y se trató con HCl en dioxano (7,0 ml, 4,0 M, 28 mmol). Después de 16 horas se concentró la reacción a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,49 g).

Etapa 6

El clorhidrato de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)piperidina (200 mg, 0,541 mmol de la etapa 5), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (116 mg, 0,541 mmol) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) se combinaron en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó

mediante cromatografía de gel de sílice (50 - 100% de EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (214 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM IQPA M + 454,1, 375,1, 334,1 M - 452,1 RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,45 (t, J = 5,88 Hz, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 3,51 - 3,58 (m, 2 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 2 H), 7,06 - 7,13 (m, J = 8,42 Hz, 3 H), 7,34 (dd, J = 8,36, 4,84 Hz, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,63 (d, J = 8,49 Hz, 2 H), 7,91 (ddd, J = 8,40, 2,59, 1,45 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,61, 1,10 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,17 Hz, 1 H).

Ejemplo 54

Síntesis de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)enciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Se combinaron el clorhidrato de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)enciliden)piperidina (200 mg, 0,541 mmol, del ejemplo 53, etapa 5), piridazin-3-ilcarbamato de etilo (99 mg, 0,595 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) en acetonitrilo (4,5 ml) y se calentó en un microondas a 180°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (50 - 100% de EtOAc en CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (156 mg). EM IQPA M + 455,2, 375,2 M - 454,1; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 2,46 (td, J = 5,81, 0,84 Hz, 2 H), 2,56 (td, J = 5,81, 0,84 Hz, 2 H), 3,55 - 3,61 (m, 2 H), 3,65 - 3,70 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 2 H), 7,06 - 7,14 (m, J = 8,32 Hz, 3 H), 7,35 - 7,43 (m, 1 H), 7,59 (dd, J = 9,13, 4,68 Hz, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, J = 9,08 Hz, 2 H), 8,12 (d, J = 9,30 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 4,68 Hz, 1 H).

Ejemplo 55

Síntesis de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)enciliden)-N-(3,4-dimetilisoaxazol-5-il)piperidina-1-carboxamida

Se combinaron el clorhidrato de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)enciliden)piperidina (200 mg, 0,541 mmol, del ejemplo 53, etapa 5), 3,4-dimetilisoaxazol-5-ilcarbamato de fenilo (126 mg, 0,541 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 5-amino-3,4-dimetilisoaxazol) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 30% EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (218 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM IQPA M + 472,3, 431,2, 375,3, 334,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1,83 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,44 (td, J = 5,77, 1,07 Hz, 2 H), 2,54 (td, J = 5,81, 1,16 Hz, 2 H), 3,49 - 3,54 (m, 2 H), 3,59 - 3,63 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,90 - 6,98 (m, 2 H), 7,05 - 7,14 (m, 3 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H).

Ejemplo 56

Síntesis de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)enciliden)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Se combinaron el clorhidrato de 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)enciliden)piperidina (200 mg, 0,541 mmol, del ejemplo 53, etapa 5) y 6-metilpiridin-3-ilcarbamato de fenilo (123 mg, 0,541 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3-amino-6-metilpiridina) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (50 - 100% EtOAc : CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (220 mg) en forma de un sólido de color blanco. EM IQPA M + 486,3, 375,2, 334,1; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 4,5 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,54 (td, J = 5,90, 1,26 Hz, 2 H), 3,50 - 3,55 (m, 2 H), 3,58 - 3,65 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 6,91 - 6,96 (m, 2 H), 7,06 - 7,12 (m, 3 H), 7,20 (d, J = 8,52 Hz, 1 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,59 - 7,68 (m, 2 H), 7,77 (dd, J = 8,45, 2,62 Hz, 1 H), 8,43 (d, J = 2,78 Hz, 1H), (m, 1 H).

Ejemplo 57

Síntesis de 4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-iloxi)enciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

40 Etapa 1

4-(Dibromometilen)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de trifenilfosfina (155,6 g, 0,59 mol) en diclorometano seco (870 ml) a 0°C se añadió tetrabromuro de carbono (100,86 g, 0,304 mol) por partes. La mezcla se agitó a T A durante 30 minutos y después se enfrió a -78°C. Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 g, 0,15 mol) en CH₂Cl₂ (90 ml) se añadió gota a gota y la reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y después a T A durante toda una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó hasta sequedad. Se añadió dietil éter y se filtró la mezcla de nuevo. El filtrado se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (64 g). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 3,44 (m, 4 H), 2,46 (m, 4 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 2

50 4-(Bromometilen)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 4-(dibromometilen)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (64 g, 0,18 mol) en metanol (438 ml) y THF (220 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de amonio (77,14 g, 1,44 mol) y la reacción se agitó

durante 30 minutos. Se añadió polvo de cinc (47,13 g, 0,72 mol) y la mezcla de reacción se agitó a T A durante 2,5 horas. Se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando gel de sílice de malla 230 - 400 (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionando el compuesto del título (33 g). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 5,99 (s, 1 H), 3,40 (m, 4 H), 2,38 (m, 2 H), 2,23 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

5 Etapa 3

4-(3-hidroxi-benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(bromometil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (38 g, 0,1376 mol) en THF seco (380 ml) se añadió ácido 3-hidroxifenil-borónico (22,77 g, 0,165 mol), fosfato de potasio (88,2 g, 0,415 mol) y agua (7,6 ml). La mezcla se desgasificó con argón. Se añadió complejo bicloruro de 1,1'- Bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) (11,23 g, 0,01376 mol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 50°C durante 1,5 h y se dejó enfriar hasta T A. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). El extracto orgánico total se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando gel de sílice de malla 100 - 200 (acetato de etilo al 8% en hexano) proporcionando el compuesto del título (26,6 g, 66%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 7,16 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 6,74 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,37 (s a, 1 H), 3,49 (m, 2H), 3,40 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,31 (m, 2H), 1,48 (s, 9 H); (m, 4 H), 2,38 (m, 2 H), 2,23 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 156,09, 155,09, 138,87, 138,15, 129,31, 124,58, 120,98, 115,74, 113,54, 80,10, 45,45, 44,57, 36,08, 29,23, 28,50.

Etapa 4

4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(3-hidroxi-benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,200 g), 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,156g, 1,00 equiv.), carbonato de cesio (0,450 g, 2,00 equiv.), y hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)cobre (I) (0,019 g, 0,074 equiv.) en tolueno (3 ml, 0,2 M) y se calentó a reflujo durante 12 horas. Se añadieron catalizador adicional (0,02 g) y 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (0,200 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas adicionales. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celita lavando con acetato de etilo. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo al 10% / diclorometano) proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,141 g, 47% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 1,47 (9 H, s), 2,32 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 2,44 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,41 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,50 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 6,32 (1 H, s), 6,87 - 6,96 (2 H, m), 7,06 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,32 - 7,39 (2 H, m), 7,62 (1 H, t, J = 8,6 Hz), 8,46 (1 H, d, J = 2,7 Hz).

Etapa 5

Clorhidrato de 5-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina

Una solución de 4-(3-(6-trifluorometil)piridin-3-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,140 g) en diclorometano (5 ml, 0,06 M) se trató con gas cloruro de hidrógeno durante 2 minutos. La reacción se dejó agitar durante 2 horas y después se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,100 g, 84% de rendimiento) que se usó sin purificación. RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ ppm 2,50 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 2,59 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,04 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 3,10 (2 H, t, J = 6,0 Hz), 6,44 (1 H, s), 7,01 - 7,09 (2 H, m), 7,13 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,43 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,52 (1 H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 7,88 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,52 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 8,98 (2 H, s a).

40 Etapa 6

Una solución de clorhidrato de 5-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-2-(trifluorometil)piridina (0,100 g), piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (0,070 g, 1,2 equiv), y trietilamina (0,083 ml, 2,2 equiv.) en dimetilsulfóxido (2 ml, 0,13 M) se calentó hasta 65°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 100% de acetato de etilo) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (0,089 g, 72% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 2,46 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 2,56 (2 H, t, J = 5,6 Hz), 3,60 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,69 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 6,37 (1 H, s), 6,92 (2 H, m), 7,07 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 - 7,46 (3 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 2,5 Hz), 8,76 (1 H, d, J = 1,9 Hz).

Ejemplo 58Síntesis de 4-(3-etoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamidaEtapas

3-(Hidroximetil)-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenol

- 5 Se suspendieron alcohol 3,5-dihidroxi-bencílico (5,0 g, 40 mmol), 2-cloro- 5-trifluorometil-piridina (7,13 g, 39,2 mmol) y carbonato de potasio (6,16 g, 44,6 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y se calentó hasta 100°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (500 ml) y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 75% de EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (2,32 g, 20% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapas

(3-Etoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metanol

- 15 3-(Hidroximetil)-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenol de la etapa 1 (460 mg, 1,61 mmol), en acetona (10 ml), se trató con 1-yodoetano (0,143 ml, 1,77 mmol), carbonato de potasio (279 mg, 2,02 mmol) y 18-corona-6, (85 mg, 0,323 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 30%, EtOAc : heptano) produciendo el compuesto del título (375 mg, 70% de rendimiento).

Etapas

- 20 2-(3-(Clorometil)-5-etoxifenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

(3-Etoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metanol de la etapa 2 (350 mg, 1,12 mmol), en diclorometano (3 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (0,122 ml, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se evaporó a vacío produciendo el producto deseado en forma de un aceite.

- 25 Etapas

3-Etoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo

- 30 2-(3-(Clorometil)-5-etoxifenoxi)-5-(trifluorometil)piridina de la etapa 3 se trató sin disolvente con trietilfosfito (0,30 ml, 1,75 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 50%, EtOAc : CH₂C₂) produciendo el compuesto del título (400 mg, 82% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapas

4-(3-etoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se combinaron el éster dietílico del ácido [3-(5-trifluorometil-piridin-2-iloxi)bencil]-fosfónico (395 mg, 0,911 mmol) de la etapa 4 y 1,4,7,10,13-pentaoxaciclopentadecano (15-corona-5, 0,003 ml, 0,0182 mmol) en THF (3 ml). Se añadió hidruro de sodio (40 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de éter terc-butílico del ácido 4- oxo-piperidina-1-carboxílico (200 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró produciendo el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (436 mg).

- 40 Etapas

Clorhidrato de 2-(3-etoxi-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

Se disolvió el 4-(3-etoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (436 mg, 0,91 mmol) de la etapa 5 en CH₂Cl₂ (5 ml) y se trató con HCl en dioxano (1,5 ml, 4,0 M, 3 mmol). Después de 16 horas la reacción se concentró a vacío proporcionando el compuesto del en forma de un aceite (378 mg).

- 45 Etapas

Se combinaron el clorhidrato de 2-(3-etoxi-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (378mg,0,91 mmol) de la etapa 6), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (215 mg, 1,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,82 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 5% (8 : 1 de EtOAc : NH₄OH) :

CH₂Cl₂) produciendo el compuesto del título (2,32 g, 20% de rendimiento) en forma de un sólido espumoso de color blanco (307 mg). EM (IQPA 10 V) AP + 499,2, 379,2; RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ ppm 1,38 (td, J = 6,98 Hz, 3 H), 2,44 (td, J = 5,75, 0,97 Hz, 2 H), 2,58 (td, J = 5,80, 1,00 Hz, 2 H), 3,51 - 3,59 (m, 2 H), 3,60 - 3,67 (m, 2 H), 4,03 (c, J = 7,00 Hz, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 6,57 - 6,62 (m, 2 H), 6,68 (t, J = 1,58 Hz, 1 H), 7,11 (dt, J = 8,74, 0,67 Hz, 1 H), 7,34 (ddd, J = 8,37, 4,81, 0,76 Hz, 1 H), 7,91 (ddd, J = 8,37, 2,60, 1,46 Hz, 1 H), 8,08 (ddd, J = 8,73, 2,59, 0,57 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,81, 1,45 Hz, 1 H), 8,44 (td, J = 1,73, 0,88 Hz, 1 H), 8,58 (dd, J = 2,58, 0,71 Hz, 1 H).

Ejemplo 59

Síntesis de 4-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)enciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

10 2-(5-Bromo-2-clorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 5-bromo-2-clorofenol (1,5 g, 7,23 mmol) en DMF (6 ml) se añadió carbonato de potasio (2,5 g, 18,07 mmol) a T A seguido de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1,3 g, 7,23 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo a 110°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. El extracto orgánico total se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (2,6 g, 100%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,38 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,12 (m, 2 H).

Etapa 2

Ácido 4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)bórico

20 A una solución de 2-(5-Bromo-2-clorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (2,6 g, 7,3 mmol) y triisopropilborato (2,0 ml, 8,76 mmol) en tolueno (15 ml) y THF (7 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió n-BuLi (6,8 ml, 10,95 mmol) mientras se mantenía la reacción a -70°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -40°C. se incrementó de manera gradual la temperatura hasta -20°C y después 0°C. La reacción se inactivó con HCl 2 N y se dejó calentar hasta T A. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (2,8 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 8,29 (m, 3 H), 7,94 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,05 Hz, 2 H); m/z 316,4, M⁺H⁻.

Etapa 3

4-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)enciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una solución del ácido 4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenilborónico (2,8 g, 8,82 mmol) y 4-(bromometil)enil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,02 g, 7,32 mmol) en THF (10 ml) se añadió K₃PO₄ (4,7 g, 26,63 mmol). Se retiró el aire en el interior del matraz a vacío y se calentó a reflujo con N₂ tres veces. Se añadió agua (0,56 ml) y el sistema se calentó a reflujo con N₂ de nuevo. Se añadió PdCl₂(dppf) (720,3 mg, 0,882 mmol) y el sistema se calentó a reflujo con N₂ dos a tres veces de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 2,5 % - hexano al 97,5%) proporcionando el compuesto del título puro (280 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,38 (proporcionando el compuesto del título (2,8 g). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ ppm 8,43 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 8,65 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,35 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 3,44 (m, 4 H), 2,39 (m, 2 H), 2,24 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 4

40 2-(2-Cloro-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 4-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)enciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,597 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) enfriado hasta 0°C se añadió TFA (0,46 ml, 5,97 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a T A. La reacción se concentró y después se repartió entre solución saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (250 mg).

Etapa 5

50 A una solución de 2-(2-cloro-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (250 mg, 0,677 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió piridin-3-il-carbamato de fenilo (137,9 g, 0,643 mmol) seguido de trietilamina (0,24 ml, 1,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetona, 70% de hexano) proporcionando el compuesto del título (180 mg, 54%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,51 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 3,5 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,72 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 3,64 (m, 2

H), 3,56 (m, 2 H), 2,62 (m, 2 H), 2,49 (m, 2 H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 164,98, 154,54, 147,45, 145,35, 145,32, 143,84, 141,01, 138,68, 136,94, 136,22, 136,10, 130,79, 128,50, 127,62, 127,07, 126,69, 123,61, 123,45, 122,05, 121,78, 111,19, 45,68, 44,61, 40,91, 35,69, 29,14, 28,47; m/z (489,3, 491,1 M^+ H^+); HPLC: 96,8%.

Ejemplo 60

5 Síntesis de 4-(4-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapas

5-Bromo-2-metilfenol

Se disolvió 5-amino-2-metilfenol (5 g, 0,04 mol) en HBr (20 ml) y se añadió H_2O (20 ml) gota a gota manteniendo una temperatura por debajo de 0°C . La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos y se añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (2,76 g, 0,04 mol) en H_2O (7,5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos por debajo de 30°C . Después se añadió gota a gota una solución de bromuro de cobre (5,73 g, 0,04 mol) en HBr (7,5 ml) enfriada hasta 0°C . la mezcla resultante se calentó hasta T A y después se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la reacción y se filtró a través de Celita. El filtrado se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2,5% de EtOAc - 97,5% de hexano) proporcionando el compuesto del título puro (1,57 g, 20%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 6,97 (s, 3 H), 4,98 (s, 1 H), 2,19 (s, 3 H).

Etapas

2-(5-Bromo-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 5-bromo-2-metilfenol (1,0 g, 0,005 mol) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (1,38 g, 0,01 mol) a T A. Se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (908 mg, 0,005 mol) y la reacción se calentó a reflujo a 110°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 88%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,42 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 7,32 (t, J = 6,45 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,03 (d, J = 8,65 Hz, 1 H), 2,12 (s, 3 H).

Etapas

Ácido 4-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenilborónico

Se disolvieron 2-(5-bromo-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (1,0 g, 0,003 mol) y triisopropilborato (0,8 ml, 0,003 mol) en tolueno (20 ml) y THF (5 ml) y se enfriaron hasta -78°C en una atmósfera de N_2 . Se añadió n-BuLi (2,69 ml, 0,003 mol) mientras se mantenía la reacción a -70°C y después la reacción se agitó durante 1 hora a -40°C . Gradualmente la temperatura se incrementó hasta -20°C - 0°C y después la reacción se inactivó con HCl 2 N. la mezcla de reacción se calentó hasta T A, se concentró y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (1,13 g). m/z (296,4, 298,3, M^+ H^+).

Etapas

4-(4-Metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución del ácido 4-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenilborónico (1,13 g, 0,0038 mol) y 4-(bromometil)piriperidina-1-carboxilato de terc-butilo (871 mg, 0,006 mol) en THF (10,5 ml) se añadió K_3PO_4 (2,43 g, 0,011 mol). El matraz se puso en vacío y se calentó a reflujo con N_2 tres veces. Se añadió agua (0,19 ml) y el sistema se calentó a reflujo con N_2 de nuevo. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (310 mg, 0,004 mol) y el sistema se calentó a reflujo con N_2 de dos a tres veces de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2,5% de EtOAc - 97,5% de hexano) proporcionando el compuesto del título puro (0,50 g). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,42 (s, 1 H), 7,90 (dd, J = 2,25 Hz, J = 8,85 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,03 - 6,98 (m, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 3,49 (t, J = 5,0 Hz, 2 H), 3,40 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,47 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H), 1,46 (s, 9 H).

Etapas

2-(2-Metil-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 4-(4-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 0,0011 mol) en CH_2Cl_2 (5 ml) enfriada hasta 0°C en una atmósfera de N_2 se añadió TFA (0,85 ml, 0,011 mol) lentamente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a T A. La reacción se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (440 mg).

Etapa 6

- A una solución de 2-(2-metil-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (440 mg, 0,001 mol) en DMSO (5 ml) se añadió piridin-3-il-carbamato de fenilo (278 mg, 0,001 mol) seguido de trietilamina (0,4 ml, 0,003 mol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc.
- 5 El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (30% de acetona, 70% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,310 g, 50%).
- 10 RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,45 - 8,42 (m, 2 H), 8,26 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 9 Hz, 1 H), 7,25 - 7,22 (m, 1 H), 7,05 - 6,99 (m, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 3,62 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 11,5 Hz, 2 H), 2,63 - 2,58 (m, 2 H), 2,46 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,14 (s, 3 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 165,61, 154,45, 151,24, 145,65, 144,06, 141,14, 137,34, 136,77, 136,49, 136,05, 131,34, 128,95, 127,36, 126,42, 124,45, 123,59, 122,18, 110,76, 45,71, 44,60, 35,69, 29,14, 16,09; m/z (469,5, M⁺ H⁺); HPLC: 98,8%.

Ejemplo 61Síntesis de 4-(3-metil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)enciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamidaEtapa 1

- 15 2-(3-Bromo-5-metilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

- A una solución de 3-bromo-5-metilfenol (2,0 g, 0,0106 mol) en DMF (15 ml) se añadió K₂CO₃ (2,93 g, 0,02 mol) a T A. Se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1,94 g, 0,0106 mol) y la reacción se calentó a reflujo a 110°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto orgánico total se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (3 g, 84,5%).
- 20 RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,45 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 14,95 Hz, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 10 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Etapa 2

Ácido 3-metil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)feniborónico

- 25 Se disolvieron 2-(3-bromo-5-metilfenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (2 g, 0,006 mol) y triisopropilborato (1,66 ml, 0,0072 mol) en tolueno (40 ml) y THF (20 ml) y se enfriaron hasta -78°C. Se añadió n-BuLi (5,38 ml, 0,006 mol) mientras se mantenía la reacción a -70°C. La reacción se agitó durante 1 hora a -40°C. Gradualmente la temperatura se incrementó hasta -20°C -0°C y la reacción se inactivó con HCl 2 N. la mezcla de reacción se calentó hasta T A, se concentró y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (2,16 g).

- 30 Etapa 3

4-(3-Metil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)enciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- A una solución del ácido 3-metil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)feniborónico (2,16 g, 0,007 mol) y 4-(bromometil)en) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,67 g, 0,006 mol) en THF (20 ml) se añadió K₃PO₄ (4,48 g, 0,02 mol). El matraz se puso en vacío y se calentó a reflujo con N₂ tres veces. Se añadió agua (0,36 ml) y el sistema se calentó a reflujo con N₂ de nuevo. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ (571 mg, 0,0007 mol) y el sistema se calentó a reflujo con N₂ de dos a tres veces de nuevo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2,5% de EtOAc - 97,5% de hexano) proporcionando el compuesto del título puro (0,50 g).
- 35 RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,45 (s, 1 H), 7,90 (dd, J = 2,07 Hz, J = 0,025 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 18,5 Hz, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 3,50 (t, J = 5,25 Hz, 2 H), 3,40 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 2,47 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,31 (s, 2 H), 1,47 (s, 9 H).
- 40

Etapa 4

2-(3-Metil-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

- 45 A una solución de 4-(3-metil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)enciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,50 g, 0,0011 mol) en CH₂Cl₂ (5 ml) enfriada hasta 0°C en una atmósfera de N₂ se añadió TFA (0,85 ml, 0,011 mol) lentamente. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a T A. La solución se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (445 mg).

Etapa 5

- 50 A una solución de 2-(3-metil-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (445 mg, 1,276 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió piridin-3-il-carbamato de fenilo (273 mg, 1,276 mmol) seguido de trietilamina (0,53 ml, 3,83 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna (30% de acetona, 70% de hexano) proporcionando el compuesto del título (0,350 g, 58%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,45 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, J = 20 Hz, 2 H), 6,47 (s, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 3,16 ((s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 2,61 (s, 2 H), 2,47 (s, 2 H), 2,37 (s, 3 H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 165,87, 154,81, 153,01, 145,50, 143,77, 141,29, 139,84, 138,79, 137,99, 136,71, 127,58, 126,93, 124,77, 123,58, 122,62, 121,62, 120,13, 118,82, 111,38, 45,72, 44,70, 35,78, 29,20, 21,45; m/z (469,5 $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 98,5%.

Ejemplo 62

Síntesis de 4-(3-bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamidaEtapas

10 (3-Bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metanol

A una solución de 3-bromo-5-(hidroximetil)fenol (3,0 g, 14,77 mol) en DMF (15 ml) en una atmósfera de N_2 se añadió carbonato de potasio (4,08 g, 29,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (2,68 g, 14,77 mmol) a T A y después la reacción se calentó a reflujo a 110°C durante toda una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica total se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (5,5 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,44 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,71 (s, 2 H); m/z (348, 349,9, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapas

20 2-(3-Bromo-5-(clorometil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de (3-Bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metanol (5,5 g, 15,8 mmol) en THF seco (30 ml) enfriado hasta 0°C se añadió cloruro de tionilo (3,22 ml, 44,3 mmol) gota a gota. La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (4,7 g). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,44 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H).

Etapas

25 3-Bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo

2-(3-Bromo-5-(clorometil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (4,7 g, 12,82 mmol) se disolvió en trietilfosfito (18,7 ml, 107,7 mmol) y se calentó a reflujo a 160°C durante 4 horas. Después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30 - 40% de acetato de etilo / hexano) proporcionando el compuesto del título (3,8 g, 63%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,42 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 10,75 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,04 (c, J = 7,5 Hz, 4 H), 3,14 (s, 1 H), 3,10 (s, 1 H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 6 H). m/z (468,1, 470,1 $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapas35 4-(3-(Bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (0,292 g, 12,17 mmol) en THF (10 ml) en una atmósfera inerte enfriada hasta 0°C se añadió 3-bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (3,8 g, 8,11 mmol) como una solución en THF (10 ml) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,62 g, 8,11) como una solución en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a T A durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (4,22 g, 100% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,44 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,91 (s, 1 H), 3,49 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,32 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H); m/z (513,2, 515,2, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapas

45 2-(3-Bromo-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 4-(3-bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,33 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,79 ml, 23,37 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y a T A durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (1,15 g, 100%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,43 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 6,75 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,45 Hz, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,64 (m, 2 H); m/z (413,2, 415,2, $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapa 6

5 2-(3-Bromo-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (0,58 g, 1,4 mmol) y piridin-3-il-carbamato de fenilo (0,3 g, 1,4 mmol) se disolvieron en DMSO (3 ml). Se añadió trietilamina (0,59 ml, 4,21 mmol) y la reacción se agitó durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (35% de acetona en hexano) proporcionando el compuesto del título (0,5 g, 67%). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 8,44 (m, 2 H), 8,25 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 10,45 Hz, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,83 (s, 1H), 6,34 (s, 1 H), 3,60 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 2,56 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 165,16, 154,72, 153,51, 145,38, 143,81, 141,22, 140,33, 139,66, 136,99, 136,36, 128,85, 127,64, 123,63, 123,26, 122,83, 122,48, 120,73, 111,68, 45,59, 44,60, 35,71, 29,29, 29,17; m/z (533,2, 535,2 $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 99,0%.

Ejemplo 63Síntesis de 4-(3-bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

15 Se disolvieron 2-(3-bromo-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (0,57 g, 1,379 mmol) y piridazin-3-il-carbamato de fenilo (0,296 g, 1,38 mmol) en DMSO (4 ml). Se añadió trietilamina (0,57 ml, 4,13 mmol) y la reacción se agitó durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica total se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (37% de acetona en hexano) proporcionando el compuesto del título (0,486 g, 66%). RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ ppm 8,78 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J = 4,75 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,35 (s, 1H), 3,69 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 2,58 (m, 2 H), 2,17 (m, 2 H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 165,16, 156,80, 153,50, 145,43, 140,30, 139,57, 136,97, 126,86, 128,09, 124,66, 123,35, 122,86, 122,49, 122,24, 121,98, 120,73, 111,67, 45,55, 44,52, 35,74, 29,29, 29,18; m/z (534,1, 536,1 $\text{M}^+ \text{H}^+$); HPLC: 99,0%.

Ejemplo 64

25 Síntesis de 4-(3-ciclopropil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

3-ciclopropil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo

30 A una solución de 3-bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (0,93 g, 1,99 mol) y ácido ciclopropilbórico (0,204 g, 2,38 mmol) en THF (5,6 ml) se añadió fosfato de potasio (1,27 g, 5,99 mmol). La mezcla se desgasificó purgando con argón. Se añadieron $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (162,2 g, 0,198 mol) y agua (0,11 ml) a la mezcla de reacción y se desgasificó la mezcla de nuevo. La reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20% de acetato de etilo en hexano) proporcionando el compuesto del título (0,8 g, 94%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,42 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz 1 H), 6,96 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,73 (s, 1 H), 4,02 (m, 4 H), 3,14 (s, 1 H), 3,10 (s, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,24 (m, 6 H), 0,98 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 0,69 (t, J = 5 Hz, 2 H); m/z (430,0 $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapa 24-(3-Ciclopropil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

40 A una suspensión de hidruro de sodio (0,11 g, 4,65 mmol) en THF seco (1,5 ml) en una atmósfera inerte enfriada hasta 0°C se añadió 3-ciclopropil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)bencilfosfonato de dietilo (0,8 g, 1,86 mmol) como una solución en THF (6 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C. Se añadió N-Boc piperidona (0,37 g, 1,86 mmol) como una solución en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a T A durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en hexano) proporcionando el compuesto del título (0,408 g, 46%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,45 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 8 Hz 1 H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 3,49 (m, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 0,98 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 0,69 (t, J = 4,5 Hz, 2 H); m/z (475,1 $\text{M}^+ \text{H}^+$).

Etapa 3

50 2-(3-Ciclopropil-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 4-(3-(ciclopropil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,408 g, 0,859 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13,05 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y a T A durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre

Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (0,270 g, 84%) que se usó en la siguiente etapa.

Etapa 4

- 5 A una solución de 2-(3-ciclopropil-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina (0,15 g, 0,401 mmol) y piridin-3-ilcarbamato de fenilo (85,8 mg, 0,4 mmol) en DMSO (1,5 ml) se añadió trietilamina (0,55 ml, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (38% de acetona en hexano) proporcionando el compuesto del título (0,13 g, 66%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,77 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 4,5 Hz, 1 H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,38 (s, 1H), 3,70 (m, 2 H), 3,60 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 2,47 (d, 2 H), 1,87 (m, 1 H), 0,98 (d, J = 8 Hz, 2 H), 0,70 (d, J = 4,5 Hz, 2 H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 165,33, 156,60, 153,17, 146,31, 145,54, 138,65, 137,71, 136,70, 128,20, 124,83, 123,63, 118,77, 116,75, 111,30, 45,64, 44,62, 35,73, 29,21, 15,44, 9,51; m/z (496,2 M⁺ H⁺); HPLC: 98,6%.

Ejemplo 65

- 15 Síntesis de 4-(3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

1-Bromo-3-fluoro-5-metoxibenceno

- 20 A una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (10 g, 0,052 mol) en DMF seco (300 ml) enfriada hasta 0 - 5°C se añadió metóxido de sodio (5,60 g, 0,1036 mol) y la mezcla de reacción se agitó a T A durante 24 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (7,5 g, 71%).

Etapa 2

3-Bromo-5-fluorofenol

- 25 A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-metoxibenceno (3,0 g, 0,015 mol) en CH₂Cl₂ seco (80 ml) en una atmósfera inerte y se enfrió hasta -30°C se añadió BBr₃ 1 M (4,27 ml, 0,045 mol) en 21 ml de CH₂Cl₂ gota a gota mientras se mantenía la temperatura a -30°C. La reacción se agitó durante 3 horas a 0 - 5°C y después la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (2,54 g, 91%).

- 30 Etapa 3

2-(3-bromo-5-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

- 35 A una solución de 3-Bromo-5-fluorofenol (2,54 g, 0,013 mol) en DMF (12 ml) en una atmósfera de N₂ se añadió carbonato de potasio (3,59 g, 0,026 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a T A. Se añadió 2-cloro-trifluorometilpiridina (2,4 g, 0,013 mol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo a 110°C durante toda una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10% de acetato de etilo en hexano) proporcionando el compuesto del título (4,28 g, 96%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,45 (s, 1 H), 7,96 (dd, J = 2 Hz, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,89 - 6,85 (m, 1 H); m/z (337,9 M⁺ H⁺).

Etapa 4

- 40 Ácido 3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)feniborónico

- 45 2-(3-Bromo-5-fluorofenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (2 g, 0,005 mol) y borato de triisopropilo (1,6 ml, 0,007 mol) se disolvieron en THF seco (40 ml) y tolueno (10 ml) en una atmósfera inerte y se enfrió hasta -78°C. Se añadió n-BuLi (4,48 ml, 0,005 mol) se añadió después gota a gota a -78°C. la reacción se calentó hasta -20°C y se añadió HCl 2N (2 ml) y después la mezcla se calentó hasta T A. la mezcla de reacción se concentró y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (2,71 g, 70%); m/z (300,4 M⁺ H⁺).

Etapa 5

4-(3-Fluoro-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1- carboxilato de terc-butilo

- 50 A una solución de 4-(bromometileno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 0,0039 mol) en THF (13 ml) se añadió ácido 3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)feniborónico (1,4 g, 4,7 mmol), fosfato de potasio (2,5 g, 0,012

mol) y H₂O (0,23 ml) y la mezcla se desgasificó usando argón. Se añadió PdCl₂(dppf)₂ (0,32 g, 0,4 mmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 50°C durante 1,5 h y después se dejó enfriar hasta T A. se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2 - 4% de acetato de etilo en hexano) proporcionando el compuesto del título (0,585 g, 19%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,45 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 8,65 Hz, 1 H), 6,81 - 6,75 (m, 3 H), 6,30 (s, 1 H), 3,51 (t, J = 5,55 Hz, 2 H), 3,42 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,47 (t, J = 5,55 Hz, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 6

2-(3-Fluoro-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

A una solución de 4-(3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)piridin-2- iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (585 mg, 0,001 mol) en CH₂Cl₂ seco (7 ml) enfriada hasta 0°C se añadió ácido trifluoroacético (0,99 ml, 0,012 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0°C y después a T A durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta sequedad proporcionando el compuesto del título (469 mg, 100%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,82 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,83 (c, J = 13,5 Hz, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,29 (s, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,72 (s, 1 H).

Etapa 7

Se disolvieron 2-(3-fluoro-5-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina (469 mg, 1,33 mmol) y piridin-3-icarbamato de fenilo (273 mg, 1,33 mmol) en DMSO (4 ml) y se añadió trietilamina (0,53 ml, 3,83 mmol). La reacción se agitó durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (35% de acetona en hexano) proporcionando el compuesto del título (500 mg, 80%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,51 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,27 (d, J = 84,5 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,82 (m, 3 H), 6,71 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 3,64 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,56 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 2,49 (m, 2 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 165,15, 163,96, 161,99, 154,67, 153,88, 153,79, 145,40, 143,56, 141,00, 140,15, 140,07, 139,38, 136,97, 136,44, 127,78, 124,64, 123,69, 122,49, 122,23, 121,97, 117,60, 112,87, 112,70, 111,71, 107,56, 107,37, 45,59, 44,54, 35,70, 29,18; m/z (473,4 M⁺ H⁺); HPLC: 96,6%.

Ejemplo 66

Síntesis de 4-(bromo(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metil)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

4-bromo-4-(bromo(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metil)- piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)- piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 1, etapa 4) (850 mg, 1,96 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añadió carbonato de potasio (136 mg, 0,98 mmol). A esta mezcla a 0°C se añadió una solución de bromo (0,113 ml, 1,12 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). Después de 1,5 h a T A, la reacción se filtró, se concentró y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, HCl 0,5 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró proporcionando un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (895 mg, 77% de rendimiento) en forma de un espuma de color blanco.

Etapa 2

4-(Bromo-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metil)-piperidina-1- carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-bromo-4-(bromo(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (890 mg, 1,50 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOH 2 N (3 ml). La reacción se agitó a 40°C durante 14 horas. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. Se añadió agua y el pH se ajustó hasta 2 usando HCl concentrado. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0 - 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (425 mg, 55% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 3

Trifluoroacetato de 2-(3-(Bromo-(piperidin-4-iliden)metil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina.

A una solución de 4-(Bromo-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2- iloxi)fenil)metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,42 g, 0,82 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (3 ml). La solución de color amarillo pálido se convirtió en una solución amarilla más oscura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se concentró proporcionando el compuesto del título (235 mg, 54% de rendimiento).

Etapa 4

4-(Bromo(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

- 5 Una solución de trifluoroacetato de 2-(3-(Bromo-(piperidin-4-iliden)metil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (624 mg, 0,995 mmol) y piridin-3-ilcarbamato de fenilo (213 mg, 0,995 mmol) en DMSO (5 ml) se trató con trietilamina (0,28 ml, 201 mg, 1,99 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60°C. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (329 mg, 62% de rendimiento). EM (IQPA 10 V) RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2,36 (2 H), 2,65 (2 H), 3,46 (2 H), 3,63 (2 H), 6,99 (d, J = 8,38 Hz, 1 H), 7,05 (2 H), 7,12 (dd, 1 H), 7,35 (1 H), 7,87 (dd, J = 8,87, 2,05 Hz, 1 H), 8,13 (1 H), 8,41 (1 H), 8,65 (1 H), 8,93 (1 H), 9,20 (1 H).

Ejemplo 67

Síntesis de N-(piridin-3-il)-4-(1-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)etiliden)-piperidina-1-carboxamida

15 Etapa 1

4-(1-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)etiliden)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 A una solución de 4-(Bromo(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 71, etapa 2) (420 mg, 0,818 mmol) en tolueno (10 ml), en N₂ se añadió ácido metil bórico (54 mg, 0,900 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (60 mg, 0,0818 mmol), carbonato de potasio (226 mg, 1,64 mmol) y óxido de plata (379 mg, 1,64 mmol). La reacción se calentó hasta 85°C durante toda una noche. La reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título (291 mg, 79% de rendimiento).

Etapa 2

Trifluoroacetato de 2-(3-(1-(piperidin-4-iliden)etil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina.

- 25 A una solución de 4-(1-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)etiliden)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (265 mg, 0,591 mol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió TFA (2 ml). La reacción se agitó a T A durante toda una noche y se concentró proporcionando un aceite. Éste se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se concentró proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (275 mg, 97% de rendimiento).

Etapa 3

- 30 N-(Piridin-3-il)-4-(1-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)etiliden) piperidina-1-carboxamida .

- 35 A una solución de piridin-3-ilcarbamato de fenilo (120 mg, 0,562 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió trifluoroacetato de 2-(3-(1-(piperidin-4-iliden)etil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (260 mg, 0,516 mmol), seguido de trietilamina (0,16 ml, 1,12 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante toda una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (161 mg, 61% de rendimiento) en forma de un aceite transparente que formo una espuma a alto vacío. EM (IQPA 10 V) AP + 469,18; RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 1,99 (s, 3 H), 2,31 (t, 2 H), 2,50 (t, 2 H), 3,40 (t, 2 H), 3,61 (t, 2 H), 6,63 (s a, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 3 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,37 (t, 1 H), 7,89 (dd, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,23 (ss, 1 H), 8,41 (dd, 2 H).

40 Ejemplo 68

Síntesis de 4-(fenil(3(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

4-(fenil(3(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 45 A una solución de 4-(bromo(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (ejemplo 71, etapa 2) (91 mg, 0,18 mmol) en tolueno anhidro (3 ml) y etanol (3 ml) se añadió ácido fenil bórico (43,7 mg, 0,358 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,53 ml, 1,08 mmol). Esta solución se desgasificó durante 20 minutos y se añadió Pd(PPh₃)₄ (19 g, 10 mol%). La reacción se calentó a 90°C durante toda una noche. La reacción se enfrió y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma (60 mg, 66% de rendimiento).

Etapa 2

Trifluoroacetato de 2-(3-(fenil(piperidin-4-iliden)metil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina.

- 5 A una solución de 4-(fenil(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)- piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La reacción se agitó durante toda una noche. La reacción se concentró, se volvió a disolver en CH₂Cl₂ y se concentró de nuevo proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (33,7 mg, 70% de rendimiento).

Etapa 3

- 10 A una solución de piridin-3-ilcarbamato de fenilo (27,1 mg, 0,127 mmol) en DMSO (3 ml) se añadió trifluoroacetato de 2-(3-(fenil(piperidin-4- iliden)metil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina (52 mg, 0,13 mmol), seguido de trietilamina (0,018 ml, 0,127 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante 3 h y después se enfrió hasta T A. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fase orgánica se lavó con agua y NH₄Cl, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó un aceite. Se añadió dietiléter seguido de CH₂Cl₂ y el compuesto del título se formó en forma de un sólido quebradizo
- 15 (9,2 mg, 13% de rendimiento). EM (IQPA 10 V) AP + 531,23; RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,43 (t, 2 H), 2,50 (t, 2 H), 3,51 - 3,58 (m, 4 H), 6,75 (s, 1 H), 6,90 - 6,92 (m, 1 H), 6,94 - 7,04 (m, 2 H), 7,12 (dd, 2 H), 7,17 - 7,23 (m, 3 H), 7,26 - 7,37 (m, 3 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 8,23 (ss, 1 H), 8,42 (s, 2 H).

Ejemplo 69

Síntesis de 4-(fluoro(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N- (piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

- 20 2-(3-Bromofenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

- A una solución de 3-bromofenol (5 g, 27,54 mmol) y 2-cloro-5- (trifluorometil)piridina (4,52 g, 26,16 mmol) en DMF (30 ml) se añadió K₂CO₃ y la mezcla se calentó a reflujo a 110°C durante toda una noche. Se añadieron agua destilada (30 ml) y dietil éter (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. La fase de éter se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando el compuesto del título puro (8,0 g). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,0 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7,1 (d, 1 H, J = 1,5 Hz), 7,2 - 7,3 (m, 2 H), 7,4 (d, 1 H, J = 8 Hz), (7,9 (m, 1 H), 8,4 (s, 1 H).
- 25

Etapa 2

3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benzaldehído

- 30 A una solución de 2-(3-bromofenoxi)-5-(trifluorometil)piridina (8,0 g, 25,15 mmol) en THF en una atmósfera inerte a -78°C se añadió DMF (3,8 ml, 50,3 mmol) gota a gota, seguido de n-BuLi (31,4 ml, 50,3 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción inactivó con solución de NH₄Cl saturado y la temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc : Hexano, 40 : 60) proporcionó el compuesto del título puro (1,6 g). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,1 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,4 (m, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,7 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,9 (1 H), 8,4 (s, 1 H), 10,0 (s, 1 H).

- 35 Etapa 3

Hidrox-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilfosfonato de dietilo

- 40 A una solución en éter de 3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benzaldehído (1,6 g, 5,98 mmol) y LiClO₄ (5 ml, solución 5 M en dietil éter) se añadió fosfito de trietilo (1,24 g, 7,48 mmol) y TMSCl (0,813 g, 7,48 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la T A y se agitó durante 10 min. La reacción se inactivó mediante la adición de agua destilada (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1 : 1 de EtOAc : Hexano) produciendo el compuesto del título (1,3 g). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,2 (m, 6 H), 2,9 (m, 1 H), 4,0 (m, 4 H), 5,0 (d, 1 H, J = 11 H), 7,0 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,1 (d, 1 H, J = 11 Hz), (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,4 (m, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 8,4 (s, 1 H).

Etapa 4

- 45 Fluoro(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilfosfonato de dietilo

- 50 A una solución de hidrox-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi) fenil)metilfosfonato de dietilo (1,3 g, 3,2 mmol) en CH₂Cl₂ seco a -78°C se añadió DAST (0,3 ml, 3,82 mmol) gota a gota muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la T A, y se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se inactivó el exceso de DAST con agua a 0°C. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, se secó y se concentró hasta sequedad, y el resto se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando el compuesto del título puro (940 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,2 (m, 6 H), 4,1 (m, 4 H), 5,7 (dd, 1 H, J = 45 Hz, 5 Hz), 7,0 (d, 1 H, J = 10 Hz), 7,1 (d, 1 H, J = 5 Hz), (s, 1 H),

7,2 - 7,4 (m, 4 H), 7,9 (m, 1 H), 8,4 (s, 1 H).

Etapa 5

4-(Fluoro-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)piperidina-1- carboxilato de terc-butilo

- 5 NaH (166 mg, 6,92 mmol) en una atmósfera de N₂ se lavó con n-pentano y se secó por soplado con gas N₂, se añadió THF (5 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió Fluoro (3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilfosfonato de dietilo (940 mg, 2,3 mmol) como una solución en THF gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo como una solución en THF y la reacción se agitó durante 30 minutos. El exceso de NaOH se inactivó con agua a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía
- 10 en columna proporcionando el compuesto del título puro (600 mg, 100%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 1,4 (s, 9 H), 2,0 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 7,0 (d, 1 H, J = 6,75 Hz), 7,1 - 7,2 (m, 4 H), 7,4 (t, 1 H, J = 8 Hz), 7,9 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 8,4 (s, 1 H).

Etapa 6

2-(3-(Fluoro-(piperidin-4-iliden)metil)fenoxi)-5-(trifluorometil)piridina

- 15 A una solución de 4-(fluoro-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2- iloxi)fenil)metilen)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,32 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió TFA (0,98 ml, 13,26 mmol) gota a gota manteniendo las condiciones de enfriamiento por hielo. La mezcla se agitó durante 1 hora. El TFA se evaporó y la mezcla de reacción se repartió entre solución saturada de NaHCO₃ y CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (340 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,3 (m, 2 H), 2,6 (m, 2 H),
- 20 2,8 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 7,0 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,1 - 7,4 (m, 4 H), 7,9 (d, 1 H, J = 2 Hz), 8,4 (s, 1 H).

Etapa 7

- 25 A una solución de 2-(3-(Fluoro-(piperidin-4-iliden)metil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina (110 mg, 0,312 mmol) y piridin -3- ilcarbamato de fenilo (66, 8 MG , 0,312 mmol) en DMSO (2 ml) en N₂ se añadieron 3 gotas de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó varias veces con agua para retirar el exceso de DMSO. El compuesto del título se cristalizó en CH₂Cl₂ y hexano proporcionando el compuesto del título puro (110 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,5 (s a, 2 H), 2,6 (s a, 2 H), 3,7 (s a, 2 H), 3,8 (s a, 2 H), 7,0 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,1 - 7,3 (m, 3 H), 7,4 (t, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,7 (d, 1 H, J = 5,5 Hz), 7,9 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,0 (s, 1 H), 9,2 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 9,6 (s a, 1 H), 9,8 (s a, 1 H); ¹RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 11,4, , 14,3, 22,6, 25,5, 27,7, 31,5, 40,8, 44,1, 44,4, 53,4, 111,6, 114,0, 115,5, 119,8, 121,3, 121,4,
- 30 121,7, 122,5, 123,8, 125,3, 128,2, 129,6, 133,5, 133,8, 136,8, 140,5, 142,8, 145,3, 151,8, 153,0, 154,7, 156,7, 165,4; m/z (473,3 M⁺ H⁺); HPLC: 94,2%.

Ejemplo 70

Síntesis de 4-(fluoro(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(6- metilpiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

- 35 A una solución de 2-(3-(fluoro(piperidin-4-iliden)metil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina (110 mg, 0,312 mmol) y 6-metilpiridin-3-ilcarbamato de fenilo (71,2 mg, 0,312 mmol) en DMSO (5 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron 5 gotas de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua varias veces para retirar el exceso de DMSO. El compuesto del título se cristalizó en hexano y dietil éter proporcionando el compuesto del título puro (90 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,5 (s a, 2 H), 2,6 (s a, 2 H), 2,8 (s, 3 H), 3,7 (s a, 2 H), 3,8 (s a, 2 H), 7,0 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 7,1 - 7,3 (m, 3 H), 7,4 (m, 2 H), 7,9 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 8,4 (s, 1 H), 9,0 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 9,4 (s a, 1 H), 9,8 (s a, 1 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 22,6, 25,6, 27,8, 44,2, 44,4, 53,4, 111,6, 114,1, 114,3, 121,4, 122,0, 123,8, 125,3, 129,7, 130,0, 133,8, 134,7, 136,9, 138,7, 145,4, 151,8, 153,0, 154,6, 165,4; m/z (487,4 M⁺ H⁺); HPLC: 98,9%; MP: 158 - 160°C.

Ejemplo 71

- 45 Síntesis de 4-(fluoro(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(6- metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

- 50 A una solución de 2-(3-(fluoro(piperidin-4-iliden)metil)fenoxi)-5- (trifluorometil)piridina (110 mg, 0,312 mmol) y 6-,metoxipiridin-3-ilcarbamato de fenilo (76,2 mg, 0,312 mmol) en DMSO (5 ml) en una atmósfera de N₂ se añadieron 5 gotas de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua varias veces para retirar el exceso de DMSO. El compuesto del título se cristalizó en hexano y dietil éter proporcionando el compuesto del título puro (70 mg). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 2,5 (s a, 2 H), 2,6 (s a, 2 H), 3,5 (s, 3 H), 3,6 (s a, 2 H), 4,0 (s a, 2 H), 6,7 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7,0 (d, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,1 - 7,3 (m, 3 H), 7,4 (t, 1 H, J = 8,5 Hz), 7,9 (m, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 8,4 (s, 1 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) 25,5, 27,7, 29,7, 44,0, 44,3, 53,8, 60,4, 110,3, 111,6, 114,2, 114,3, 121,3, 121,4, 121,7, 122,0, 122,5, 124,7, 125,3, 129,6, 129,9, , 133,6, 133,8, 134,1, 136,8, 138,5, 145,3, 145,4, 149,9, 151,8, 153,0, 155,2, 160,3, 165,4; m/z (503,3 M⁺

H⁺); HPLC: 97,6%.

Ejemplo 72

Síntesis de 4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridin-3- ilpiperidina-1-carboxamida

Etapas 1: [3-(4-metilpiridin-2-iloxi)fenil]metanol

5 3-Hidroximetil-fenol (3,69 g, 29,7 mmol), 2-fluoro-3-metil-piridina (3,00 g, 27 mmol), y carbonato de cesio (9,68 g, 29,7 mmol) se suspendieron en dimetilsulfóxido (25 ml) y se calentaron hasta 110°C. Después de agitar durante 16 horas, la reacción se repartió entre agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 75% de EtOAc : heptano) produciendo el producto deseado (4,75 g, 81%) en forma de un aceite viscoso.

Etapas 2 2-(3-Clorometil-fenoxi)-4-metil-piridina

15 [3-(4-metilpiridin-2-iloxi)-fenil]metanol de la etapa 1 (4,75 g, 22,1 mmol), en diclorometano (50 ml), se enfrió hasta 0°C, y se trató gota a gota con cloruro de tionilo (1,93 ml, 26,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se agitó a T A durante 5 minutos. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró mediante evaporación produciendo el producto deseado (5,16 g, 99% de rendimiento) en forma de un aceite.

Etapas 3 Éster dietílico del ácido [3-(4-metilpiridin-2-iloxi)bencil]-fosfónico

20 2-(3-clorometilfenoxi)-4-metilpiridina (5,16 g, 22 mmol) de la etapa 2 se trató sin disolvente con fosfito de trietilo (4,68 ml, 27,3 mmol) y se calentó hasta 150°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 - 60%, EtOAc : DCM) produciendo el producto deseado (2,9 g, 40% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapas 4 Éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-metilpiridin-2- iloxi)benciliden]piperidin-1-carboxílico

25 Éster dietílico del ácido [3-(4-metilpiridin-2-iloxi)bencil]-fosfónico (2,9 g, 8,6 mmol) de la etapa 3 y 1,4,7,10,13-pentaoxociclopentadecano (15-corona- 5, 0,03 ml, 0,17 mmol) se combinaron en THF (10 ml). Se añadió hidruro de sodio (381 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 9,51 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de éster *terc*- butílico del ácido 4- oxo-piperidina-1-carboxílico (1,90 g, 9,51 mmol) en THF (10 ml). Después de 16 horas, se añadió agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (10 - 30%, EtOAc : heptano) produciendo el producto deseado (1,15 g, 35% de rendimiento) en forma de un aceite viscoso.

Etapas 5 Clorhidrato de 4-metil-2-(3-piperidin-4-ilidenmetil- fenoxi)piperidina

35 Se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido 4-[3-(4-metilpiridin-2- iloxi)benciliden]piperidin-1-carboxílico (1,15 g, 2,9 mmol) de la etapa 4 en DCM (10 ml) y se trató con HCl en dioxano (4,34 ml, 4,0 M, 17,3 mmol). Después de 16 horas se concentró la reacción a vacío proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,6 g).

Etapas 6 4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridin-3-ilpiperidina-1- carboxamida

40 Se combinaron el Clorhidrato de 4-metil-2-(3-piperidin-4-ilidenmetil- fenoxi)piridina (530 mg, 1,5 mmol de la etapa 5), éster fenílico del ácido piridin-3-ilcarbámico (402 mg, 1,88 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3- aminpiridina) y trietilamina (0,836 ml, 6,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0 - 5%, (8 : 1 de EtOAc : NH₄OH) : DCM) produciendo el producto deseado (429 mg) en forma de un sólido espumoso de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 401,4, 281,2; RMN de ¹H(METANOL-d₄, 400 MHz) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 2,45 (td, J = 5,82, 0,99 Hz, 2 H), 2,57 (td, J = 5,81, 1,11 Hz, 2 H), 3,51 - 3,57 (m, 2 H), 3,61 - 3,67 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,73 - 6,80 (m, 1 H), 6,90 - 6,95 (m, 2 H), 6,97 (dt, J = 5,18, 0,61 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 7,30 - 7,42 (m 2 H), 7,91 (ddd, J = 8,38, 2,58, 1,45 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 5,24 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 4,81, 1,40 Hz, 1 H), 8,58 (d, J = 2,51 Hz, 1 H).

Ejemplo 73

Síntesis de 4-{3-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3- ilpiperidina-1-carboxamida

Se combinaron clorhidrato de 4-metil-2-(3-piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)piridina (530 mg, 1,5 mmol, de la etapa

5 del ejemplo 72), éster fenílico del ácido piridazin-3-ilcarbámico (404 mg, 1,88 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis, 1997, 1189 - 1194 a partir de 3-aminopiridazina) y trietilamina (0,79 ml, 5,66 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se concentró formando un residuo y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (60 - 100% de EtOAc / DCM) produciendo el producto deseado (289 mg) en forma de una espuma de color blanco. EM (IQPA 10 V) AP + 402,0, 281,1; RMN de ¹H (METANOL-d₄, 400 MHz) δ ppm 2,34 (s, 3 H), 2,45 (td, J = 5,72, 1,18 Hz, 2 H), 2,57 (td, J = 5,68, 1,17 Hz, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 2 H), 3,62 - 3,74 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,76 (dt, J = 1,40, 0,76 Hz, 1 H), 6,87 - 6,95 (m, 2 H), 6,96 (ddd, J = 5,28, 1,40, 0,63 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 7,55 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,78, 7,71 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 9,05, 4,67 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 5,51 Hz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,77 Hz, 1 H), 8,78 (d, J = 4,73 Hz, 1 H).

Ejemplos 74 - 84

Etapa 1

Cloruro de 4-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1- carbonilo

15 Se equipó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación y embudo de adición. Al matraz de reacción se añadió diclorometano (30 ml) y el recipiente se dejó enfriar en un baño de hielo / agua. Al matraz se añadió fosgeno al 195 v / v en tolueno (6 ml). Se disolvió clorhidrato de 2-(3- piperidin-4-ilidenmetil-fenoxi)-5-trifluorometilpiperidina (3, 34 g, 9 mmol, del ejemplo 1 a, etapa 5) en solución al 15% v 7 v de isopropiltilamina en diclorometano y se añadió lentamente al matraz de reacción enfriado usando el embudo de adición. Tras la adición, la solución se agitó a 0°C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, el disolvente y el exceso de fosgeno se retiraron a vacío. Se preparó una solución madre del residuo en dicloroetano para uso en la siguiente etapa (45 ml).

Etapa 2

25 Se añadió una solución 0,02 M de 4-dimetilaminopiridina en diisopropilamina al 10% en dicloroetano (0,5 ml, 0,1 equiv de 4- dimetilaminopiridina) a la arilamina apropiada (0,1 mmol) seguido de acetonitrilo (0,5 ml). Se taparon los viales y se agitaron vigorosamente para efectuar la disolución. Tras la disolución, se añadió la solución de clorhidrato de 4-(3-(5- trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carbonilo en dicloroetano (0,2 M, 0,5 mmol, 1 equiv; de la etapa 1). Los viales se taparon y se calentaron hasta 70°C durante 16 h. Las reacciones se concentraron a vacío. Los residuos se reconstituyeron en DMSO y se purificaron mediante HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo / agua / ácido trifluoroacético al 0,05%) produciendo los ejemplos 74 - 84.

Ej.	Nombre	Caracterización
74	Trifluoroacetato de 4-(3-etoxi-5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 444,4; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,40 - 2,48 (m, 2 H), 2,52 (m, 2 H), 3,72 (m, 2 H), 3,81 (m, 2 H), 5,72 (d, J = 4 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,07 (s a, 2 H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 10 Hz, 4 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H)
75	N-Isoxazol-4-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 445,0; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,35 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 3,45 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,07 (s a, 2 H), 7,13 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 8,23 (dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H)
76	Trifluoroacetato de N-Piridin-4-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 458,1; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,43 (m, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 3,56 (m, 2 H), 3,63 (m, 2 H), 6,44 (s, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 8,22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,47 (m, 2 H), 8,76 (m, 1 H), 10,05 (s, 1 H)
77	N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 458,1; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,31 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 6,38 (s, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 8,25 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8,57 (s a, 1 H), 8,94 (s, 1 H)
78	N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 459,4; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,32 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 3,47 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 6,39 (s, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 8,24 (dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1 H), 8,57 (s a, 1 H), 8,94 (s, 1 H)
79	Trifluoroacetato de N-(3-hidroxipiridin-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 471,4; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,43 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,66 (m, 2 H), 6,5 (s, 1 H), 6,79 (t, J = 8 Hz, 8 Hz, 1 H), 7,07 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 8 Hz, 8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H)
80	Trifluoroacetato de N-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 472,4; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 1,11 (t, J = 7,69 Hz, 3 H), 2,36 (m, 2 H), 2,44 (m, 4 H), 2,56 (m, 2 H), 3,68 (m, 4 H), 5,84 (s a, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H)
81	Trifluoroacetato de N-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 473,0; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 1,3 (m, 3 H), 2,4 (m, 2 H), 2,6 (m, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 3,5 (m, 2 H), 3,89 (m, 2 H), 6,45 (m, 1 H), 7,08 (m, 2 H), 7,18 (m, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,44 (m, 1 H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H)
82	N-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 484,4; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,36 (m, 2 H), 2,37 (m, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 3,54 (m, 2 H), 4,44 (d, J = 5 Hz, 2 H), 5,07 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,10 (s a, 2 H), 7,16 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,38 - 7,47 (m, 2 H), 8,23 (dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1 H), 8,50 (s, 1 H)

		H)
83	Trifluoroacetato de N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 485,0; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,42 (m, 4 H), 3,54 (m, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 4,56 (m, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 7,06 (m, 3 H), 7,23 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 8,18 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H)
84	N-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida	EMCL (ELSD) MH ⁺ = 490,1; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,38 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,06 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8,24 (dd, J = 8 Hz, 4 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 10,15 (s a, 1 H)

Ejemplo 85

Síntesis de 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

5 Etapa 1

4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

A una mezcla de terc – butóxido sódico (0,18 g, 1,87 mmol) en tolueno (2 ml) enfriada hasta 0°C se añadió 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,34 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos. Se añadió acetato de paladio (0,02 g, 0,089 mmol) y (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (0,06 g, 0,2 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió pirrolidina (0,114 g, 1,6 mmol) y la mezcla se calentó a 85°C durante 15 horas. La reacción se enfrió y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo / hexano) produciendo el compuesto del título (0,21 g, 35,8%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm 7,61 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,91 (d, J = 7,25 Hz, 2 H), 6,83 (m, 3 H), 6,31 (s, 1 H), 3,48 (m, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 3,28 (m, 4 H), 2,44 (m, 2 H), 2,29 (m, 2 H), 2,04 (m, 4 H), 1,47 (s, 9 H); m/z (436,2, MH⁺)

Etapa 2 2-(3-Clorometil-fenoxi)-4-metil-piridina

2-(3-(Piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piperidina

A una solución de 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,335 g, 0,769 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) enfriada hasta 0°C en una atmósfera de N₂ se añadió TFA (0,88 ml, 11,49 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 1 hora. La solución se concentró y después se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,224 g, 86,8%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,59 (s, 1 H), 7,23 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,82 (m, 3 H), 6,25 (s, 1 H), 3,27 (m, 4 H), 2,98 (m, 2 H), 2,86 (m, 2 H), 2,49 (m, 2 H), 2,34 (m, 2 H), 2,02 (m, 4 H); m/z (336,2, MH⁺)

Etapa 3

A una solución de 2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridina (0,118 g, 0,352 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió piridazin-3- ilcarbamato de fenilo (0,076 g, 0,352 mmol) seguido de trietilamina (0,048 ml, 0,352 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (28% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,125 g, 78% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,78 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 4,6 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,95 (m, 1 H), 6,92 (m, 2 H), 6,84 (m, 2 H), 6,38 (s, 1 H), 3,69 (m, 2 H), 3,58 (m, 2 H), 3,27 (m, 4 H), 2,59 (m, 2 H), 2,45 (m, 2 H), 2,03 (m, 4 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 156,56, 153,78, 147,15, 141,50, 138,54, 137,14, 130,50, 129,31, 128,31, 125,21, 123,64, 122,70, 119,41, 117,31, 113,03, 47,85, 45,70, 44,70, 35,76, 29,12, 29,39; m/z (457,1, MH⁺); HPLC: 97,3%.

Ejemplo 86Síntesis de 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

5 A una solución de 2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)-5-(pirrolidin-1-il)piridina (0,119 g, 0,354 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,076 g, 0,354 mmol) seguido de trietilamina (0,049 ml, 0,354 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (32% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,11 g, 68,8% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,56 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 6,83 (m, 6 H), 6,37 (s, 1 H), 3,62 (m, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 3,27 (m, 4 H), 2,58 (m, 2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,02 (m, 4 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 156,57, 154,53, 153,74, 143,38, 141,54, 140,80, 138,66, 137,47, 136,49, 130,41, 129,30, 127,70, 124,96, 123,66, 122,73, 119,38, 117,18, 113,11, 47,83, 45,70, 44,75, 41,01, 35,74, 29,71, 29,15, 25,39; m/z (456,2, MH⁺); HPLC: 97,0%.

Ejemplo 87Síntesis de 4-(3-(5-(azetidín-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida15 Etapa 1

4-(3-(5-(azetidín-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una mezcla de terc-butóxido de sodio (0,18 g, 1,87 mmol) en tolueno (2 ml) enfriada hasta 0°C en una atmósfera inerte se añadió 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,6 g, 1,34 mmol). La mezcla se desgasificó durante 20 minutos. Se añadió acetato de paladio (0,02 g, 0,089 mmol) y (2-bifenil)di-terc-butilfosfina (0,06 g, 0,2 mmol) y la mezcla se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió azetidina (0,092 g, 1,6 mmol) y la reacción se calentó a 85°C durante 15 horas. La reacción se enfrió y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% de acetato de etilo / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,135 g, 23,7%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,49 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,81 (m, 3 H), 6,80 (d, J = 8,65 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 3,88 (t, J = 7,15 Hz, 4 H), 3,48 (m, 2 H), 3,38 (m, 2 H), 2,40 (m, 4 H), 2,30 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

25 Etapa 2

5-(azetidín-1-il)-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

30 A una solución de 4-(3-(5-(azetidín-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,135 g, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) enfriada hasta 0°C en una atmósfera de N₂ se añadió TFA (0,24 ml, 3,2 mmol). La mezcla resultante se agitó 1 h a T A. la solución se concentró y después se inactivó con solución de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,98 g, 96%). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7,46 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,85 (m, 4 H), 6,28 (s, 1 H), 3,87 (t, J = 7 Hz, 4 H), 3,02 (m, 2 H), 2,90 (m, 4 H), 2,53 (m, 2 H), 2,39 (s, 4 H).

35 Etapa 3

40 A una solución de 5-(azetidín-1-il)-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,045 g, 0,139 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (0,03 g, 0,139 mmol) seguido de trietilamina (0,048 ml, 0,352 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (28% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,04 g, 64,5% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,76 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,27 (m, 2 H), 6,93 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,86 (m, 2 H), 6,80 (m, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 3,88 (t, J = 7 Hz, 4 H), 3,72 (m, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 2,60 (d, J = 6 Hz, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,38 (m, 2 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 156,44, 156,01, 155,45, 145,21, 138,58, 137,17, 130,97, 129,35, 125,16, 123,98, 123,06, 119,87, 117,73, 112,56, 53,11, 45,73, 44,73, 35,76, 29,70, 29,12, 17,53; m/z (443,2, MH⁺); HPLC: 95,0%.

Ejemplo 88Síntesis de 4-(3-(5-(azetidín-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

50 A una solución de 5-(azetidín-1-il)-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,098 g, 0,304 mmol) en DMSO (2 ml) se añadió piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,065 g, 0,304 mmol) seguido de trietilamina (0,049 ml, 0,354 mmol). La mezcla resultante se agitó a T A durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (32% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,099 g, 73,8% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,62 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 7,55 Hz, 1 H), 6,88 (m, 3 H), 6,80 (m, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 3,87 (t, J = 7,05 Hz,

4 H), 3,62 (m, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 2,39 (m, 4 H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ 156,02, 155,42, 154,56, 145,26, 143,28, 140,75, 138,71, 137,58, 136,56, 130,88, 129,34, 127,80, 124,88, 124,01, 123,70, 123,09, 119,85, 117,62, 112,61, 53,85, 53,09, 45,71, 44,75, 35,75, 31,74, 29,71, 29,29, 29,16, 17,52; m/z (442,2, MH^+); HPLC: 97,8%.

5 Ejemplo 89

Síntesis de 4-(3-(5-(pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

4-(3-(5-(5-(trimetilsilil)pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una solución de 4-(3-(5-(hidroxipiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 2,09 mmol, del ejemplo 47, etapa 2) en DMF (5 ml) se añadió 5-trimetilsilil-4-pentin-1-yoduro (0,696 g, 2,6 mmol), K_2CO_3 (0,57 g, 4,18 mmol) y 18-corona-6 (0,87 g, 4,18 mmol) a T A. la mezcla de reacción se agitó a T A durante toda una noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona : hexano, 1 : 4) proporcionando el compuesto del título (0,7 g, 64%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 4,06 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,39 (m, 2 H), 2,43 (t, J = 6,9 Hz, 4 H), 2,31 (s, 2 H), 1,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 0,14 (s, 9 H).

Etapa 2

4-(3-(5-(pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 A una solución de 4-(3-(5-(5-(trimetilsilil)pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 1,34 mmol) en THF seco (4 ml) se añadió TBAF (3,8 ml, 13,4 mmol) gota a gota manteniendo las condiciones de enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró y después se repartió entre solución saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,6 g, 98% de rendimiento).

25 Etapa 3

5-(pent-4-iniloxi)-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

30 A una solución de 4-(3-(5-(pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,68 g, 1,33 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) enfriada hasta 0°C se añadió TFA (1 ml, 13,3 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La reacción se concentró y después se repartió entre solución saturada de NaHCO_3 y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,53 g, 99%). m/z (421,2, MH^+).

Etapa 4

35 Se disolvieron 5-(pent-4-iniloxi)-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,26 g, 0,746 mmol) y piridin-3-ilcarbamato de fenilo (0,159 g, 0,746 mmol) en DMSO (3 ml) y se añadió gota a gota trietilamina (0,3 ml). La reacción se agitó durante 12 horas a T A. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona : hexano, 2 : 5) proporcionando el compuesto del título (0,23 g, 65%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,60 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,29 (m, 3 H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 6,93 (d, J = 11 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,07 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,64 (m, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 2,59 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,40 (d, J = 7 Hz, 2 H), 1,98 (t, J = 7 Hz, 3 H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) 157,51, 155,22, 154,49, 151,84, 143,19, 140,58, 138,81, 136,57, 133,71, 129,44, 127,90, 126,87, 124,84, 124,63, 123,78, 120,59, 118,35, 112,56, 83,15, 69,15, 67,28, 45,74, 44,74, 35,76, 29,17, 28,09, 15,08; m/z (469,2 MH^+); HPLC: 97,8%.

Ejemplo 90

45 Síntesis de 4-(3-(5-(pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

50 Se disolvieron 5-(pent-4-iniloxi)-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,26 g, 0,746 mmol) y piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (0,16 g, 0,746 mmol) en DMSO (3 ml) y se añadió gota a gota trietilamina (0,3 ml). La reacción se agitó durante 12 horas a T A. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetona : hexano, 2 : 5) proporcionando el compuesto del título (0,225 g, 64%). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,77 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,46 (t, J = 4,5 Hz, 1 H), 7,29 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,92 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 8,75 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 4,08 (t, J = 5,75 Hz, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 2,60 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,40 (t, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,99 (m, 3 H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125

MHz) 157,48, 156,60, 155,19, 151,80, 138,72, 137,46, 133,67, 129,42, 128,15, 126,84, 124,96, 124,59, 120,58, 118,38, 112,52, 83,14, 69,12, 67,25, 45,66, 44,64, 35,76, 29,13, 28,08, 15,06; m/z (470,2 MH⁺); HPLC: 97,8%.

Ejemplo 91

Síntesis de 4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

5 Etapa 1

4-(3-(piridina-2-iloxi)bencilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-(3-(5-(hidroxibencilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g, ejemplo 57, etapa 3), 2-bromopiridina (0,253 ml, 1,50 equiv.), carbonato de cesio (1,13 g, 2,01 equiv.), y hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)cobre (I) (0,048 g, 0,075 equiv.) en tolueno (9 ml, 0,2 M) se calentó a reflujo durante 12 horas. Se añadieron hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)cobre (I) (0,02 g) y 2-bromopiridina (0,1 ml) adicionales (y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas adicionales. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró a través de Celita, lavando la Celita con diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó sobre 60 g de gel de sílice usando un eluyente de gradiente que consistía en 0 - 10% de acetato de etilo / diclorometano durante 60 minutos proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,483 g, 76% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,45 (9 H, s), 2,29 (2 H, s a), 2,45 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 3,37 (2 H, t, J = 5,4 Hz), 3,47 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 6,32 (1 H, s), 6,76 - 7,13 (5 H, m), 7,32 (1 H, t, J = 7,7 Hz), 7,67 (1 H, t, J = 6,5 Hz), 8,18 (1 H, s a).

Etapa 2

Trifluoroacetato de 2-(3-(piperidin-4-ilideno)metil)fenoxipiridina

Una solución de 4-(3-(piridina-2-iloxi)bencilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,483 g) en diclorometano (2,5 ml, 0,53 M) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml). La reacción se dejó agitar durante 3 horas, después se concentró proporcionando un aceite. El aceite se usó sin purificación 0,652 g, rendimiento cuantitativo.

Etapa 3

4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Una solución de trifluoroacetato de 2-(3-(piperidin-4-ilideno)metil)fenoxipiridina (0,300 g), piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (0,183 g, 1,40 equiv; ejemplo 39, etapa 2) y trietilamina (0,423 ml, 5,00 equiv.) en dimetil sulfóxido (2,0 ml, 0,30 M) se calentó hasta 65°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y después la solución se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de 12 g de gel de sílice usando 20 - 50% de acetato de etilo / diclorometano durante 60 minutos como eluyente. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. 0,071 g, 30% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,45 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 2,59 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 3,60 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,70 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 6,39 (1 H, s), 6,90 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 - 7,05 (4 H, m), 7,34 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,47 (1 H, dd, J = 9,4, 4,7 Hz), 7,63 - 7,72 (1 H, m), 8,18 (1 H, dd, J = 1,9, 0,8 Hz), 8,45 (1 H, d, J = 9,0 Hz), 8,74 (1 H, d, J = 3,9 Hz).

Ejemplo 92

Síntesis de 4-((6-fenoxipiridin-2-il)metileno)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

A una solución de trifluoroacetato de 2-(3-(piperidin-4-ilideno)metil)fenoxipiridina (127,97 mg, 0,480 mmol, ejemplo 91, etapa 2) en DMSO (2 ml) se añadió piridin-3-ilcarbamato de fenilo (102,88 mg, 0,480 mmol) y trietilamina (1,33 ml, 9,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (30% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (180 mg, 97% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,59 (s, 1 H), 8,24 - 8,14 (m, 3 H), 7,70 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7,37 (m, 1 H), 7,04 - 6,98 (m, 5 H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 3,65 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,61 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2,47 (t, J = 5,5 Hz, 2 H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ 163,64, 154,54, 154,13, 147,75, 140,67, 139,52, 138,86, 137,78, 129,47, 127,82, 125,20, 124,74, 121,46, 119,21, 118,62, 111,71, 45,72, 44,72, 35,76, 29,16; m/z (387,1, MH⁺); HPLC: 97,66%.

Ejemplo 93Síntesis de 4-(3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamidaEtapa 1

4-(3-(5-fluoropiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Una mezcla de 4-(3-hidroxibenciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, ejemplo 57, etapa 3), 2-bromo-5-fluoro piridina (0,456 g, 1,50 equiv.), carbonato de cesio (1,13 g, 2,01 equiv.), y hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)cobre (I) (0,058 g, 0,090 equiv.) en tolueno (9 ml, 0,2 M) se calentó hasta 100°C en un microondas Biotage personal durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita, y la Celita se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y se purificó sobre 60 g de gel de sílice usando un eluyente de gradiente que consistía en 0 - 10% de acetato de etilo / diclorometano durante 60 minutos proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 0,274 g, 41% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,46 (9 H, s), 2,31 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 2,45 (2 H, t, J = 5,4 Hz), 3,39 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 3,49 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 6,33 (1 H, s), 6,85 - 6,98 (3 H, m), 7,02 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,33 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 - 7,47 (1 H, m), 8,03 (1 H, t, J = 3,1 Hz).

Etapa 2

- 15 Trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina

Una solución de 4-(3-(5-fluoropiridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,274 g) en diclorometano (2,5 ml, 0,28 M) se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml). La reacción se dejó agitar durante 3 horas, después se concentró hasta un aceite. El aceite se usó sin purificación 0,466 g, rendimiento cuantitativo.

Etapa 3

- 20 4-(3-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]benciliden)-N-2-il)metilen)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

- 25 Una solución de trifluoroacetato de 5-fluoro-2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)piridina (0,466 g), piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (0,274 g, 1,40 equiv) trietilamina (0,634 ml, 5,00 equiv.) en dimetil sulfóxido (2,0 ml, 0,30 M) se calentó hasta 65°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y después la solución se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de 12 g de gel de sílice usando 20 - 50% de acetato de etilo / diclorometano durante 60 minutos como eluyente proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. 0,155 g, 42% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,46 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 2,59 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 3,61 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,61 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,71 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 6,39 (1 H, s), 6,99 (3 H, m), 7,02 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,39 - 7,54 (2 H, m), 8,02 (1 H, d, J = 3,1 Hz), 8,47 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 8,74 (1 H, d, J = 3,5 Hz).

Ejemplo 94Síntesis de N-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida

- 35 Una solución de clorhidrato de 2-(3-(Piperidin-4-ilidenmetil)-fenoxi)-5-(trifluorometil)-piridina (0,100 g; ejemplo 1a, etapa 5), 5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamato de fenilo (0,081 g, 1,2 equiv) y trietilamina (0,045 ml, 1,2 equiv.) en dimetil sulfóxido (1 ml, 0,3 M) se calentó hasta 65°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y después la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de 12 g de gel de sílice usando 10 - 30% de acetato de etilo / diclorometano durante 30 minutos como eluyente proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. 0,056 g, 42% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,36 (3 H, t, J = 7,6 Hz), 2,46 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,61 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,95 (2 H, c, J = 7,8 Hz), 3,67 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,77 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 6,40 (1 H, s), 6,96 - 7,05 (3 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,89 (1 H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,43 (1 H, s).

Ejemplo 95Síntesis de N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-[(5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida

- 45 Una solución de clorhidrato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)-fenoxi)-5-(trifluorometil)-piridina (0,100 g; ejemplo 1a, etapa 5), 5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-ilcarbamato de fenilo (0,085 g, 1,2 equiv) y trietilamina (0,045 ml, 1,2 equiv.) en dimetil sulfóxido (1 ml, 0,3 M) se calentó hasta 65°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y después la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de 12 g de gel de sílice usando 10 - 30% de acetato de etilo / diclorometano durante 30 minutos como eluyente proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. 0,057 g, 42% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 0,98 - 1,07 (2 H, m), 1,09 - 1,18 (2 H, m), 2,15 - 2,25 (1 H, m), 2,46 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 2,60 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 3,66 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,76 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 6,40 (1 H, s), 6,95 - 7,04 (3 H, m), 7,09 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,37

(1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,89 (1 H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,43 (1 H, d, J = 1,6, 0,8 Hz).

Ejemplo 96

Síntesis de N-(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-(3-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-1-carboxamida

5 Una solución de clorhidrato de 2-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)-fenoxi)-5-(trifluorometil)-piridina (0,100 g; ejemplo 1a, etapa 5), 5-acetil-4-metiltiazol-2-ilcarbamato de fenilo (0,089 g, 1,2 equiv) y trietilamina (0,045 ml, 1,2 equiv.) en dimetil sulfóxido (1 ml, 0,3 M) se calentó hasta 65°C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y después la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna de 12 g de gel de sílice usando 10 - 30% de acetato de etilo / diclorometano durante 30 minutos como eluyente proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo claro. 0,065 g, 47% de rendimiento. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 2,44 - 2,54 (5 H, m), 2,61 (2 H, t, J = 5,7 Hz), 2,66 (3 H, s), 3,63 (2 H, t, J = 5,8 Hz), 3,73 (2 H, t, J = 5,9 Hz), 6,42 (1 H, s), 6,95 - 7,04 (3 H, m), 7,07 (1 H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,89 (1 H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,43 (1 H, s).

Ejemplo 97

Síntesis de 4-(3-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)oxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Etapa 1

4-(3-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)benciliden)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 Una mezcla de 4-(3-hidroxibenciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3 mmol, ejemplo 57, etapa 3), ácido 6-metoxi-2-metilpiridin-3-ilbórico (1,15 g, 6 mmol), acetato de cobre (0,627 g, 3 mmol), tamices moleculares de 4 Å, y trietilamina (2,40 ml, 15 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a T A durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita, y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (3,5% de acetato de etilo / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,42 g, 30% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7,20 (m, 2 H), 6,86 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,68 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 3,94 (s, 1 H), 3,49 (s, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 2,42 (s, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,31 (d, J = 5,45 Hz, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 2

Trifluoroacetato de 3-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)bencil)-6-metoxi-2-metilpiridina

30 Se trató una solución a 0°C de 4-(3-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)benciliden)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,186 g, 0,487 mmol), diclorometano (3 ml) con ácido trifluoroacético (0,693 ml, 9,74 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,15 g).

Etapa 3

35 Se trató una solución de trifluoroacetato de 3-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)bencil)-6-metoxi-2-metilpiridina (0,14 g, 0,453 mmol) en DMSO (2 ml) con piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (97,47 mg, 0,453 mmol) seguido de trietilamina (1,26 ml, 9,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (30% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,18 g, 92,4%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,77 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 6,87 (d, J = 7 Hz, 1 H), 6,67 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 9 Hz, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 3,95 (m, 3 H), 3,71 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 2,47 (d, J = 4,5 Hz, 2 H), 2,37 (m, 3 H). m/z (432,2, MH⁺); HPLC: 98,01 %.

Ejemplo 98

Síntesis de 4-(3-((6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)oxi)benciliden)-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida

45 Una solución de trifluoroacetato de 3-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)bencil)-6-metoxi-2-metilpiridina (0,14 g, 0,453 mmol, ejemplo 97, etapa 2) en DMSO (2 ml) se trató con piridin-3-ilcarbamato de fenilo (97,06 mg, 0,453 mmol) seguido de trietilamina (1,26 ml, 9,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (30% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (0,18 g, 92,4%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 7,85 Hz, 1 H), 7,29 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,84 (m, 2 H), 6,67 (m, 2 H), 6,59 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 3,96 (m, 3 H), 3,64 (t, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,3 Hz, 2 H), 2,57 (m, 2 H), 2,46 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H). m/z (431,3 MH⁺); HPLC: 98,90 %.

Ejemplo 99Síntesis de N-piridin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]benciliden}- piperidina-1- carboxamidaEtapas

4-(3-(4-metoxifenoxi)benciliden)-piperidina-1- carboxilato de terc-butilo

- 5 A una mezcla de ácido 4-metoxifeniborónico (1,57 g, 10,36 mmol) y 4-(3- hidroxibenciliden)piperidina-1- carboxilato de terc- butilo (2,5 g, 8,6 mmol), en diclorometano (75 ml) se añadieron acetato de cobre (1,63 g, 8,6 mmol), trietilamina (5,219 g, 51,6 mmol) y tamices moleculares. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita. El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna proporcionando el compuesto del título (1,1 g, 32%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7,26 (t, 1 H), 6,99 (d, 2 H), 6,89 (t, 3 H), 6,79 (t, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,48 (s, 3 H), 3,38 (s, 2 H), 2,42 (s, 2 H), 2,29 (s, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapas

4-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)fenol

- 15 4-(3-(4-metoxifenoxi)benciliden)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,657 mmol) se recogió en 10 ml de diclorometano seco y se enfrió en una mezcla de hielo - sal. Tribromuro de boro (165 mg, 0,657 mmol) disuelto en 2 ml de diclorometano seco se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio hasta un p H de 8 - 9. la parte orgánica se extrajo dos veces con 1 : 1 de acetato de etilo / tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó proporcionando el compuesto del título bruto (190 mg, cuant.) RMN de ¹H (DMSO, 500 MHz) δ ppm 9,35 (s, 1 H), 7,28 (t, 1 H, J = 8 Hz), 6,90 (t, J = 8,8 Hz, 3 H), 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 6,74 (t, J = 8 Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 2,28 (s, 2 H), 2,72 (s, 2 H), 2,34 (s, 2 H), 2,24 (s, 2 H).

Etapas

- 25 4-(3-(4-hidroxifenoxi)benciliden)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo Una solución de 4-(3-(piperidin-4-ilidenmetil)fenoxi)fenol (190 mg, 0,675 mmol) y trietilamina (270 mg, 2,7 mmol) en 10 ml de diclorometano seco se trató con Boc - anhídrido (162 mg, 0,742 mmol). Después de agitar durante toda una noche a temperatura ambiente, al mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con éter (2 x 40 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron, y se purificaron mediante cromatografía en columna (10 - 20% de acetato de etilo / hexanos) proporcionando el compuesto del título (150 mg, 58%).

Etapas

- 30 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benciliden)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

- 35 Una solución de 4-(3-(4-hidroxifenoxi)benciliden)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,393 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se trató con carbonato de potasio (218 mg, 1,572 mmol), 18-corona-eter (210 mg, 0,786 mmol) y 2-yodo-1,1,1-trifluoroetano (105 mg, 0,491 mmol). La mezcla se agitó durante toda una noche a una temperatura por debajo de 50°C. la mezcla de reacción se lavó con agua y la parte orgánica se extrajo con éter (2 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (10 - 20% de acetato de etilo / hexanos) proporcionando el compuesto del título (50 mg, 27%). RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ ppm 7,26 (m, 1 H), 7,00 (d, J = 6 Hz, 2 H), 6,94 (m, 3 H), 6,80 (m, 2 H), 6,29 (s, 1 H), 4,36 (m, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 3,38 (s, 2 H), 2,42 (s, 2 H), 2,30 (s, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapas

- 40 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benciliden)piperidina

- 45 Una solución de 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benciliden)piperidina- 1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,107 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió hasta 0°C y se trató con ácido trifluoroacético (123 mg, 1,07 mmol) gota a gota. Después la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura durante toda una noche. La reacción se concentró, y el residuo se disolvió en agua (5 ml). La fase acuosa se basificó hasta pH ~ 8 con solución de hidróxido sódico 1 M. la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), y las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron proporcionando el compuesto del título bruto (40 mg, cuant.).

Etapas

- 50 Una mezcla de 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benciliden)piperidina (40 mg, 0,110 mmol), piridin-3-ilcarbamato de fenilo (24 mg, 0,110 mmol), y trietilamina (55 mg, 0,55 mmol) en DMSO (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna (50% de acetona / hexano) proporcionando el

compuesto del título (35 mg, 60%.) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 9,76 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,25 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,95 (m, 3 H), 6,80 (d, J = 9 Hz, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 4,35 (m, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 2,46 (s, 2 H). m/z (478,1 MH^+); HPLC: 99,36 %.

Ejemplo 100

5 N-piridazin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]benciliden}-piperidina-1- carboxamida

Una mezcla de 4-(3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benciliden)piperidina (40 mg, 0,110 mmol, ejemplo 99, etapa 5) piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (24 mg, 0,110 mmol), y trietilamina (55 mg, 0,55 mmol) en DMSO (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna (50% de acetona / hexano) proporcionando el compuesto del título (45 mg, 80%.) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm 8,76 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,02 (m, 2 H), 6,95 (m, 2 H), 6,83 (m, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 4,37 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), m/z (485,1 MH^+); HPLC: 98,33 %.

Ejemplos 101 - 113

Etapa 1: Reacción de 4-(3-hidroxibenciliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con cloruros de heteroarilo

15 1,00 g de 4-(3-hidroxibenciliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 57, etapa 3) se disolvió en 16,0 ml de 1,4-dioxano anhidro proporcionando una solución 0,216 M. 0,400 ml de esta solución (0,086 mmol, 1 equiv.) se añadió al cloruro de heteroarilo apropiado (0,100 mmol, 1,16 equiv.) y carbonato de cesio (56 mg, 0,172 mmol, 2 equiv.) en viales de 1 dram (dracma (3,75 ml)). Los viales se taparon y se agitaron a 90°C durante 6 horas. Las mezclas de
20 reacción se enfriaron hasta temperatura ambiente, se diluyeron con 0,4 ml de cloruro de metileno y se filtraron a través de un filtro de jeringa PTFE de 0,2 micrones en otro vial de un dram (dracma (3,75 ml)), enjuagando con 0,4 ml de cloruro de metileno proporcionando una solución de los derivados de carbamato de piperidin *terc*-butilo.

Etapa 2: Desprotección de los derivados de piperidin *terc*-butil carbamato.

Las soluciones de los derivados de piperidin *terc*-butil carbamato en bruto se trataron con HCl 4 N en dioxano (0,6 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1,5 h. Las mezclas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 30 a 40°C proporcionando los derivados de clorhidrato de piperidina brutos.

Etapa 3: Reacción de piridazin-3-ilcarbamato de fenilo con los derivados de clorhidrato de piperidina

Piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (861 mg) y diisopropiletilamina (2,4 ml) se suspendieron en 17,6 ml de acetoneitrilo anhidro proporcionando una suspensión 0,2 M de piridazin-3-ilcarbamato de fenilo. 0,5 ml de esta suspensión (0,100 mmol de piridazin-3-ilcarbamato de fenilo 1,16 equiv.; 0,344 mmol de diisopropiletilamina, 4 equiv.) se
30 añadió a las sales HCl brutas, y los viales se agitaron a temperatura ambiente durante toda una noche. Las reacciones se concentraron en una corriente de nitrógeno. Los residuos se disolvieron en 1 ml de DMSO y se purificaron mediante HPLC de afse inversa (acetoneitrilo / agua / 0,1% de ácido fórmico) proporcionando los ejemplos 101 - 113.

Ej.	Nombre	Caracterización
101	4-{3-[(8- metoxiquinazolin-2-il)oxi]benciliden}-N- piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	15,7 mg. CLEM 469,2197 (MH^+). RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ ppm 9,83 (s a, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,10 - 7,16 (m, 3 H), 6,43 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,52 (t, J = 5,5 Hz, 2 H).
102	N-piridazin-3-il-4-[3- (pirido[2,3-d]pirimidin-2-iloxi)benciliden]piperidina- 1- carboxamida	15,8 mg. CLEM 440,1939 (MH^+).
103	N-piridazin-3-il-4-[3- (pirimidin-2-iloxi)benciliden]piperidina- 1- carboxamida	17,4 mg. CLEM 389,1702 (MH^+).
104	4-(3-{[5-(4-metoxifenil) pirimidin-2-il]oxi} benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	7,6 mg. CLEM 495,2208 (MH^+).
105	N-piridazin-3-il-4-[3- (quinazolin-2- iloxi)benciliden]piperidina- 1- carboxamida	12,0 mg. CLEM 439,1970 (MH^+).
106	4-{3-[(5- ciclopropilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N- piridazin-3-	12,1 mg. CLEM 429,2122 (MH^+). RMN de ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ ppm 9,82 (s a, 1 H), 8,83 (d, J = 3,7 Hz, 1 H),

	ilpiperidina-1- carboxamida	8,41 (s, 2 H), 8,00 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,98 - 7,04 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,45 - 2,49 (m, 2 H), 2,38 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,87 - 1,96 (m, 1 H), 0,93 - 1,02 (m, 2 H), 0,73 - 0,80 (m, 2 H)
107	4-{3-[(5-etilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	15,4 mg. CLEM 417,1989 (MH ⁺).
108	4-{3-[(5-fluoropirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	13,0 mg. CLEM 407,1574 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 9,82 (s a, 1 H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,00 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 3,61 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,54 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,45 - 2,49 (m, 2 H), 2,38 (t, J = 5,9 Hz, 2 H)
109	4-{3-[(5-metilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	15,9 mg. CLEM 403,1815 (MH ⁺).
110	4-{3-[(5-(3- clorofenil)pirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	20,8 mg. CLEM 499,1789 (MH ⁺).
111	4-{3-[(5-propilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	15,9 mg. CLEM 431,2283 (MH ⁺).
112	4-{3-[(4- isopropil-5-mebilpirimidin-2- il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	14,1 mg. CLEM 445,2414 (MH ⁺).
113	N-piridazin-3-il-4-(3-{[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi]benciliden}- piperidina-1- carboxamida	19,0 mg. CLEM 457,1733 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 9,83 (s a, 1 H), 9,00 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,82 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 3 H), 6,42 (s, 1 H), 3,61 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,44 - 2,50 (m, 2 H), 2,38 (t, J = 5,9 Hz, 2 H).

Ejemplos 114 - 125

Etapa 1: Reacción de 4-(3-hidroxibenciliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo con cloruros de heteroarilo

5 0,45 g de 4-(3-hidroxibenciliden)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (ejemplo 57, etapa 3) se disolvió en 8,0 ml de 1,4-dioxano anhidro proporcionando una solución 0,194 M . 0,400 ml de esta solución (0,0777 mmol, 1 equiv.) se añadió al cloruro de heteroarilo apropiado (0,100 mmol, 1,3 equiv.) y carbonato de cesio (51 mg, 0,155 mmol, 2 equiv.) en viales de 1 dram (dracma (3,75 ml)). Los viales se taparon y se agitaron a 90°C. Las reacciones se controlaron mediante HPLC. Tras la finalización (2 a 24 horas), las mezclas de reacción de reacción se enfriaron hasta temperatura ambiente, se diluyeron con 0,4 ml de cloruro de metileno y se filtraron a través de un filtro de jeringa PTFE de 0,2 micrones en otro vial de un dram (dracma (3,75 ml)), enjuagando con 0,4 ml de cloruro de metileno proporcionando una solución de los derivados de carbamato de piperidin *terc*-butilo.

Etapa 2: Desprotección de los derivados de piperidin *terc*-butil carbamato.

15 Las soluciones de los derivados de piperidina *terc*-butil carbamato brutos se trataron con HCl 4N en dioxano (0,6 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1,5 h. Las mezclas se concentraron en una corriente de nitrógeno a 35 °C proporcionando los derivados de clorhidrato de piperidina.

Etapa 3: Reacción de piridazin-3-ilcarbamato de fenilo con los derivados de clorhidrato de piperidina

20 Diisopropiletilamina (1,2 ml) se disolvió en 8,8 ml de acetonitrilo anhidro proporcionando una solución 0,689 M. 0,5 ml. De esta solución (0,344 mmol de diisopropiletilamina, 4,4 equiv) se añadió a las sales HCl brutas y piridazin-3-ilcarbamato de fenilo (20,0 mg, 0,093 mmol, 1,2 equiv), y los viales se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas. Las reacciones se concentraron en una corriente de nitrógeno. Los residuos se disolvieron en 1 ml de DMSO y se purificaron mediante HPL de fase inversa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%) proporcionando proporcionando los ejemplos 114 - 125.

Ej.	Nombre	Caracterización
114	4-{3-[(2,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-4-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	15,6 mg. CLEM 472,2447 (MH ⁺).
115	4-(3-{[6-etil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi}benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina- 1-carboxamida	15,5 mg. CLEM 485,2048 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 9,94 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 3 H), 6,45 (s, 1 H), 3,63 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 2,85 (c, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,47 - 2,51 (m, 2 H), 2,40 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,7 Hz, 2 H).
116	4-(3-{[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden)-N- piridazin-3-ilpiperidina- 1-carboxamida	7,9 mg. CLEM 470,2043 (MH ⁺).
117	4-(3-{[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]oxi}benciliden)-N- piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	18,6 mg. CLEM 501,236 (MH ⁺).
118	4-{3-[(3-metilpirazin-2-il)oxi]benciliden}-N- piridazin-3-ilperidina-1- carboxamida	6,2 mg. CLEM 403,1898 (MH ⁺).
119	4-{3-[(4-metilftalazin-1-il)oxi]benciliden}-N- piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	10,9 mg. CLEM 453,2372 (MH ⁺).
120	4-{3-[(4,6- dimetilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N- piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	16,9 mg. CLEM 417,2032 (MH ⁺).
121	4-{3-[(6-metoxipirimidin-4-il)oxi]benciliden}-N- piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	8,0 mg. CLEM 419,1631 (MH ⁺).
122	N-piridazin-3-il-4-[3-(quinoxalin-2-ilox)benciliden]- piperidina-1- carboxamida	11,5 mg. CLEM 439,1987 (MH ⁺).
123	4-[3-(pirazin-2- iloxi)benciliden]-N-piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	13 mg. CLEM 389,1789 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 9,92 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 9,2, 4,8, 1 H), 7,44 (t, J = 8,4, 1 H), 7,16 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,62 (t, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,55 (t, J = 5,5, 2 H), 2,47 - 2,51 (m, 2 H), 2,39 (t, J = 5,5 Hz, 2 H).
124	4-[3-(1,3-benzotiazol-2-iloxi)benciliden]-N- piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	17,9 mg. CLEM 444,1548 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 9,94 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H), 7,32 - 7,38 (m, 3 H), 7,27 (d, J = 8,1, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 3,63 (t, J = 5,5, 2 H), 3,57 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,53 - 2,57 (m, 2 H), 2,41 (t, J = 5,1 Hz, 2 H).
125	4-{3-[(fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)oxi]benciliden}-N- piridazin-3-ilpiperidina-1- carboxamida	16,6 mg. CLEM 471,1988 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 9,94 (s a, 1 H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J = 6,6, 2,9, Hz, 2 H), 8,02 (d, J = 9,5 Hz, 1 H), 7,51 - 7,62 (m, 5 H), 7,43 - 7,50 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 8,1, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 3,64 (t, J = 5,5, 2 H), 3,58 (t, J = 5,9 Hz, 2 H), 2,50 - 2,57 (m, 2 H), 2,42 (t, J = 5,5 Hz, 2 H).

Ejemplos 126 - 143

Se preparó una solución 0,02 M de 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 244 mg) en diisopropilamina al 10% (10 ml)

5

en dicloroetano (90 ml). Se añadió una alícuota (1,0 ml, 0,1 equiv.) a cada uno de los viales de 8 ml que contenían el monómero amina (0,200 mmol). Se añadió acetonitrilo (1,0 ml) a cada uno de los viales. Los viales se taparon y se agitaron vigorosamente para efectuar la disolución. Tras la disolución, a cada uno de los viales se añadió una alícuota de una solución 0,2 M de cloruro de 4-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)piperidina-1-carbonilo (1,0 ml, 1 equiv., 0,2 mmol; del ejemplo 74, etapa 1). Los viales se taparon y se calentaron hasta 70°C durante toda una noche. Las reacciones se concentraron a presión reducida. Los residuos se reconstituyeron en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/agua 7 ácido fórmico al 10%) produciendo los ejemplos 126 - 143.

Ej.	Nombre	Caracterización
126	N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-4-(3- {{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	6,9 mg. CLEM 523,2006 (MH ⁺). RMN de (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,35 - 2,44 (m, 2 H), 2,49 (s a, 1 H), 3,31 (s a, 1 H), 3,49 - 3,55 (m, 2 H), 3,60 (d, J = 6,96, 4,76, Hz, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 69 Hz, 1 H), 7,25 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 8,24 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J = 8,60, 2,75 Hz, 1 H), 8,20 - 8,26 (m, 1 H), 8,55 - 8,59 (m, 1 H), 8,82 (d, J = 2,93 Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H)
127	N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4-(3- {{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	14,2 mg. CLEM 515,1832 (MH ⁺).
128	N-[6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il]-4- (3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	9,9 mg. CLEM 548,1926 (MH ⁺).
129	N-(2-metoxipiridin-3-il)-4-(3- {{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	16,3 mg. CLEM 485,1965 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,32 - 2,42 (m, 2 H), 2,43 - 2,49 (m, 2 H), 3,31 (s a, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 6,41 (s, 1 H), 6,93 (dd, J = 7,69, 4,76, Hz, 1 H), 7,01 - 7,09 (m, 2 H), 7,16 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,78 - 7,85 (m, 2 H), 7,95 (dd, J = 7,69, 1,83 Hz, 1 H), 8,20 - 8,26 (m, 1 H), 8,55 - 8,59 (m, 1 H)
130	N-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(3- {{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	3,8 mg. CLEM 485,1953 (MH ⁺).
131	N-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(3- {{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	8,1 mg. CLEM 483,1976 (MH ⁺).
132	N-[5-bromo-3-(hidroximetil)piridin- 2-il]-4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin- 2-il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	20 mg. CLEM 563,0987 (MH ⁺).
133	N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3- {{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	8,8 mg. CLEM 473,1876 (MH ⁺). RMN de ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 2,00 - 2,10 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,34 (dd, J = 6,59, 4,76, Hz, 2 H), 2,42 - 2,49 (m, 2 H), 3,31 (s a, 1 H), 3,41 - 3,46 (m, 2 H), 3,51 (dd, J = 6,95, 4,76, Hz, 2 H), 6,41 (s, 1 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,15 (d, J = 7,69 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,23 (dd, J = 8,79, 2,56 Hz, 1 H), 8,55 - 8,59 (m, 1 H)
134	4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)-N-(1,3,5-trimetil- 1H-pirazol-4-il)piperidina-1- carboxamida	21,7 mg. CLEM 486,2156 (MH ⁺).
135	N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(3- {{5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi}benciliden)piperidina-1- carboxamida	4,5 mg. CLEM 469,1941 (MH ⁺).
136	N-(5-metilisoxazol-4-il)-4-(3- {{5-	8,7 mg. CLEM 459,1739 (MH ⁺).

	(trifluorometil) piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	1-	
137	N-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	4-(3-{[5-piridin-2-1-	25,8 mg. CLEM 458,177 (MH ⁺).
138	N-1H-pirazol-4-il-4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	{[5-piridin-2-1-	17,1 mg. CLEM 444,1647 (MH ⁺).
139	N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	4-(3-{[5-piridin-2-1-	19,7 mg. CLEM 458,1977 (MH ⁺).
140	N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	1-	9,6 mg. CLEM 499,1924 (MH ⁺).
141	N-(4-etilpiridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	{[5-piridin-2-1-	5,6 mg. CLEM 483,2046 (MH ⁺).
142	N-(6-hidroxipiridin-3-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	1-	13,1 mg. CLEM 471,1675 (MH ⁺).
143	N-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)benciliden)piperidina-carboxamida	1-	11,2 mg. CLEM 460,1695 (MH ⁺).

Las actividades biológicas de los compuestos descritos en los ejemplos anteriores se determinaron usando el siguiente ensayo

ENSAYO FAAH

- 5 El ensayo FAAH se llevó a cabo en placas de poliestireno transparentes de 384 pocillos en un volumen total de 50 μ l por pocillo. Todos los porcentajes son en volumen. En cada pocillo, se colocó la mezcla de reacción (40 μ l) que contenía FAAH 1 - 4 nM, NaP_i 50 mM, pH 7,4, α -cetoglutarato 3 mM, NADH 0,15 mM, glutamato deshidrogenasa 7,5 U/ml, ADP 2 mM, EDTA 1 mM, y Triton X-100 al 0,1%. (La concentración mostrada para cada componente es la concentración final en el ensayo). A esta mezcla, se añadieron 5 μ l de un compuestos de los ejemplos 1 a 20 a diversas concentraciones preparadas en DMSO al 50% (o 5 μ l de DMSO al 50% para controles). A esto siguió inmediatamente la adición de 5 μ l de oleamida (500 μ M) disuelta en EtOH al 75% / DMSO al 25% y la mezcla de reacción se mezcló durante 1,5 min. Las concentraciones finales de DMSO y EtOH en el ensayo eran cada una 7,5%. Las reacciones se incubaron a 30°C y se recogió la absorbancia a 340 nm durante un período de 90 minutos tomando las lecturas en intervalos de 30 segundos usando el espectrofotómetro SpectraMax Plus³⁸⁴ Microplate (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La FAAH humana usada en el ensayo se preparó como se describe en la solicitud de patente WO 2006/067613. La pureza de la enzima era mayor que 98% basándose en un análisis mediante electroforesis en gel de SDS-poliacrilamida seguido de tinción con azul Coomassie.

Análisis de datos cinéticos

- 20 Los datos de velocidad inicial (V) se obtuvieron de las pendientes de las curvas progresivas iniciales. Se representaron de manera gráfica como una función de concentración de sustrato y se ajustaron a la ecuación Michaelis - Menten (1) usando el software Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) para obtener los valores K_m y $V_{m\acute{a}x}$.

$$(1) \quad V = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

5 Para obtener las potencias de los inhibidores irreversibles, las curvas progresivas consistentes con la cinética de inhibición de primer orden (mecanismo de inhibición irreversible de dos etapas) se ajustaron a la ecuación (2) mediante regresión de mínimos cuadrados no lineal para determinar los valores de K_{obs} en cada concentración de inhibidor, donde $[P]_t$ es la absorbancia en el tiempo t , V_0 es una constante relacionada con la velocidad en el estado estacionario de la reacción no inhibida, y k_{obs} es la constante de velocidad de primer orden para la inactivación de la enzima. La constante de disociación del inhibidor (K_i) y la constante de velocidad de primer orden

$$(2) \quad [P]_t = V_0 \frac{(1 - e^{-k_{obs}t})}{k_{obs}}$$

de inactivación de la enzima a la concentración del inhibidor infinita (k_{inact}) se obtienen después mediante el ajuste de las curvas k_{obs} frente a $[I]$ a la ecuación (3).

$$(3) \quad k_{obs} = \frac{k_{inact}[I]}{[I] + K_i \left(1 + \frac{[S]}{K_m}\right)}$$

10

La TABLA 2 a continuación, enumera los valores de inhibición de enzima FAAH para los ejemplos 1 - 143

Tabla 2. Datos de k_{inact}/k_i para los ejemplos 1 – 143

Ej.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)	Ej.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)	Ej.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
1	13300	40	554	79	4880
2	5050	41	687	80	353
3	7800	42	834	81	1010
4	25800	43	1410	82	979
5	24700	44	9480	83	356
6	2510	45	12800	84	5590
7	2880	46	3700	85	1540
8	10100	47	4490	86	856
9	3660	48	5830	87	1840
10	3070	49	6560	88	3580
11	4040	50	5670	89	6450
12	10800	51	4330	90	7600
13	3870	52	4090	91	636
14	3190	53	4520	92	894
15	12900	54	12000	97	394
16	2150	55	1610	99	1130
17	1620	56	3580	100	2000
18	2730	57	16800	101	209
19	3450	58	322	102	1390
20	2380	59	260	103	162
21	1850	60	1580	104	105
22	12000	61	2130	105	2530
23	2910	62	1370	106	3330
24	2410	63	2530	107	6220
25	12100	64	417	108	1120
26	11000	65	6710	109	1240
27	3900	66	1560	110	1020
28	6190	67	5980	111	4240
29	3370	68	206	112	861
30	3540	69	2300	113	584
31	931	70	4590	114	<10
32	973	71	777	115	<11.2
33	26300	72	681	116	40.8
34	50900	73	963	117	<12.4
35	3670	74	9870	118	191
36	5070	75	3620	119	77.7
37	15100	76	2390	120	<14.5
38	9180	77	339	121	896
39	18200	78	2100	122	909

Ej.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
123	203
124	7400
125	140
126	405
127	675
128	1300
129	1730

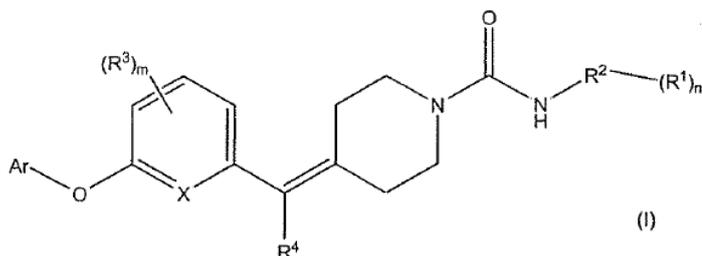
Ej.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
130	944
131	1110
132	105
133	36.8
134	<10
135	173
137	1070

Ej.	hFAAH k_{inact}/K_i ($M^{-1}s^{-1}$)
138	4300
139	306
140	837
141	117
142	246
143	412

Las descripciones de todos los documentos, incluyendo patentes, solicitudes de patente y otras publicaciones, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en la que:

5 cada R^1 es independientemente hidrógeno, -OH, halógeno, haloalquilo -alquilo C_1-C_6 , -O -alquilo C_1-C_6 , -S-alquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O- heteroarilo, -NH₂, -NHC(O) alquilo C_1-C_6 , -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C_3-C_6 , -NHC(O) cicloalquilo C_3-C_6 , -NH alquilo C_1-C_6 , CN, -C(O)NR'R'' o -C(O) alquilo C_1-C_6 , estando cada grupo R^1 - alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo -O- alquilo C_1-C_6 o de 1 a 3 sustituyentes -OH.

R' y R'' se seleccionan independientemente entre H o alquilo C_1-C_6 ;

10 R^2 es arilo, heteroarilo, -C(O) - arilo, o -C(O)-heteroarilo;

15 cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo, - alquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -S-alquilo C_1-C_6 , -(CH₂)₀₋₃-cicloalquilo C_3-C_6 , -S- cicloalquilo C_3-C_6 , y O- cicloalquilo C_3-C_6 ; dichos grupos R^3 - alquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -S-alquilo C_1-C_6 , -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C_3-C_6 , -S- cicloalquilo C_3-C_6 y O-cicloalquilo C_3-C_6 , están opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes halógeno, haloalquilo, -O-haloalquilo, alquilo C_1-C_6 u -O-(alquilo C_1-C_6);

R^4 es hidrógeno, - alquilo C_1-C_6 , fenilo, -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C_3-C_6 , o halógeno; estando dichos grupos R^4 - alquilo C_1-C_6 , fenilo,- y -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes halógeno, alquilo C_1-C_6 u -O- (alquilo C_1-C_6);

X es N, C, o CH;

20 m es 0, 1, 2, 3, ó 4;

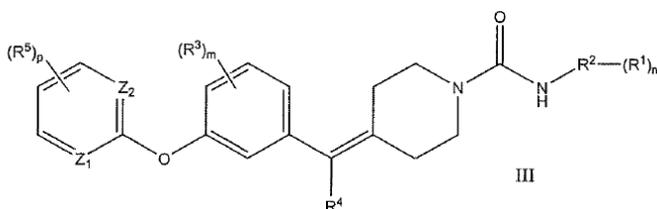
n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

25 Ar es arilo, -CH₂ - arilo, o heteroarilo, estando dichos grupos arilo, CH₂ - arilo, y heteroarilo opcionalmente e independientemente sustituidos con entre 1 y 4 sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, haloalquilo, -O- haloalquilo, -C-(O) - alquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -S- alquilo C_1-C_6 , -O - alqueno C_2-C_6 , -O - alquino C_2-C_6 , CN, arilo, heterociclilo o heteroarilo; dichos sustituyentes alquilo C_1-C_6 , -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C_3-C_6 , -C(O) alquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -S- alquilo C_1-C_6 , arilo, -CH₂-arilo, heterociclilo y heteroarilo sobre Ar están opcionalmente e independientemente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , -OH, o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Ar es fenilo, pirimidinilo, piridilo, benzotiazol; y R_2 es isoxazol, piridilo, pirazinilo o piridazinilo; m es 0, 1 ó 2; n es 0 a 2; y X es C o CH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula III:



35 en la que:

cada R¹ es independientemente hidrógeno, -alquilo C₁ - C₆, u -O- (alquilo C₁ - C₆).

R² es un anillo de isoxazol o un heterociclo aromático de 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo de nitrógeno;

5 cada R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁ - C₆, - (CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C₃ - C₆, u -O- alquilo C₁ - C₆;

R⁴ es hidrógeno, -alquilo C₁ - C₆, fenilo, o halógeno;

10 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -O- haloalquilo, -alquilo C₁ - C₆, -C(O)-alquilo C₁ - C₆, -O-alquilo C₁ - C₆, -S-alquilo C₁ - C₆, -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C₃ - C₆, CN, arilo, y heteroarilo; dichos grupos -alquilo C₁ - C₆, -O-alquilo C₁ - C₆, -(CH₂)₀₋₃ - cicloalquilo C₃ - C₆, arilo y heteroarilo están opcionalmente independientemente sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes -alquilo C₁ - C₆, -OH, o halógeno;

m es 0, 1, 2, 3, ó 4;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

Z₁ y Z₂ se seleccionan independientemente entre N, C, o CH;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que Z₁ es N; Z₂ es CH; p es 1; R⁵ es CF₃; y R¹ es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

N-piridin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

20 N-(6-metilpiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-pirazin-2-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-2,1-benzisoxazol-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metilpiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

25 N-(6-metoxipiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-(piridin-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-fenil-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-(6-cianopiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-(5-metoxipirazin-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

30 N-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;

N-[[4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidin-1-il]carbonil]piridina-2-carboxamida;

6-metil-N-[[4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-piperidin-1-il]carbonil]piridina-2-carboxamida;

4-[3-(benciloxi)benciliden]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

35 N-2,1-benzisoxazol-3-il-4-[3-(4-fluorofenoxi)benciliden]-piperidina-1-carboxamida;

N-(3,4-dimetilisoxazol-5-il)-4-[3-(4-fluorofenoxi)benciliden]-piperidina-1-carboxamida;

4-[3-(4-fluorofenoxi)benciliden]-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;

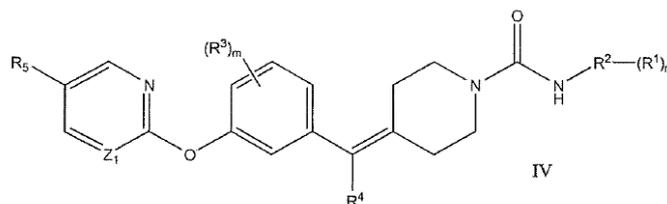
N-(5-fenilpirazin-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;

- N-(5-metil-pirazin-2-il)-4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il}oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(6-metoxipirazin-2-il)-4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il}oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(3-metilpirazin-2-il)-4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il}oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(piridazin-4-il)-4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il}oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 5 N-(6-metoxipiridazin-3-il)-4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il}oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(6-cloropirazin-2-il)-4-(3-{{5-(trifluorometil)piridin-2- il}oxi}benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(6-bromopiridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(2-fluorofenil)piperidina- 1-carboxamida;
 4-(3-(5-cianopiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 10 N-(piridin-3-il)-4-(3-{{fenil-2-il}oxi}benciliden)-piperidina-1-carboxamida;
 N-(piridazin-3-il)-4-(3-{{fenil-2-il}oxi}benciliden)-piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-{{5-bromopiridin-2-il}oxi}benciliden)-N-piridin-3-ilpiperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-bromopiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5- il)piperidina-1-carboxamida;
 15 4-(3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-bromopirimidin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-ciclopropilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(6-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 20 4-(3-(6-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(3-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida
 4-(3-(3-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 25 4-(3-(5-metilpiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-(5-etoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-etoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 30 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-isopropoxipiridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)-N-(3,4-dimetilisoxazol-5- il)piperidina-1-carboxamida;
 35 4-(3-(4-(trifluorometil)fenoxi)benciliden)-N-(6-metilpiridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(6-(trifluorometil)piridin-3-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina- 1-carboxamida;
 4-(3-etoxi-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;

- 4-(4-cloro-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(4-metil-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-metil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 5 4-(3-bromo-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-ciclopropil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin- 3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-fluoro-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(bromo(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 N-(piridin-3-il)-4-(1-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)etiliden)- piperidina-1-carboxamida;
 10 4-(fenil-(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(fluoro(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(piridin-3- il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(fluoro(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(6-metilpiridin- 3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(fluoro(3-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)fenil)metilen)-N-(6-metoxipiridin- 3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]benciliden)-N-piridin-3-ilpiperidina-1- carboxamida;
 15 4-(3-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
 4-(3-etoxi-5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-N-piridin-3- ilpiperidina-1-carboxamida;
 N-isoxazol-4-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)- piperidina-1- carboxamida;
 N-piridin- 4-il-4-(3-[[5- (trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)piperidina- 1- carboxamida;
 N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)-piperidina-1- carboxamida;
 20 N-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)-piperidina-1- carboxamida;
 N-(3-hidroxi-piridin-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)- piperidina-1-carboxamida;
 N-(3-etil-1H-pirazol-5-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;
 N-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;
 N-[3-(hidroximetil)fenil]-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)- piperidina-1-carboxamida;
 25 N-[4-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;
 N-(6-cloropiridazin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)- piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina- 1-carboxamida;
 4-(3-(5-(pirrolidin-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-(azetid-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina- 1-carboxamida;
 30 4-(3-(5-(azetid-1-il)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-(3-(5-(pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridin-3-il)piperidina- 1-carboxamida;
 4-(3-(5-(pent-4-iniloxi)piridin-2-iloxi)benciliden)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 4-((6-fenoxipiridin-2-il)metilen)-N-(piridazin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 4-((6-fenoxipiridin-2-il)metilen)-N-(piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida;
 35 4-(3-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]benciliden)-N-piridazin-3-il)piperidina-1- carboxamida;
 N-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2- il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;

- N-(5-acetil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)oxi]benciliden}-N-piridin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- N-piridin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]benciliden}-piperidina-1-carboxamida;
- 5 N-piridazin-3-il-4-{3-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]benciliden}-piperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(8-metoxiquinazolin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- N-piridazin-3-il-4-{3-(pirido[2,3-d]pirimidin-2-iloxi)benciliden]piperidina-1-carboxamida;
- N-piridazin-3-il-4-{3-(pirimidin-2-iloxi)benciliden]piperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[[5-(4-metoxifenil)pirimidin-2-il]oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 10 N-piridazin-3-il-4-{3-(quinazolin-2-iloxi)benciliden]piperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(5-ciclopropilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(5-etilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(5-fluoropirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(5-metilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 15 4-(3-[5-(3-clorofenil)pirimidin-2-il]oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida
- 4-{3-[(5-propilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-{3-[(4-isopropil-5-metilpirimidin-2-il)oxi]benciliden}-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- N-piridazin-3-il-4-(3-[[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]oxi]benciliden)-piperidina-1-carboxamida;
- 20 4-(3-[(2,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[[6-etil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[[6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[(3-metilpirazin-2-il)oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 25 4-(3-[(4-metilftalazin-1-il)oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[(4,6-dimetilpirimidin-2-il)oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[(6-metoxipirimidin-4-il)oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- N-piridazin-3-il-4-{3-(quinoxalin-2-iloxi)benciliden]-piperidina-1-carboxamida;
- 4-[3-(pirazin-2-iloxi)benciliden]-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 30 4-[3-(1,3-benzotiazol-2-iloxi)benciliden]-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- 4-(3-[(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)oxi]benciliden)-N-piridazin-3-ilpiperidina-1-carboxamida;
- N-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
- N-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
- N-[6-(piridin-3-iloxi)piridin-3-il]-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
- 35 N-(2-metoxipiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
- N-(5-metoxipiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
- N-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;

- N-[5-bromo-3-(hidroximetil)piridin-2-il]-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)-N-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)piperidina-1-carboxamida;
 N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 5 N-(5-metilisoxazol-4-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(1-metili-1H-pirazol-4-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-1-H-pirazol-4-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 10 N-(4-etilpiridin-2-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 N-(6-hidroxipiridin-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida; o
 N-(5-hidroxi-1H-pirazol-3-il)-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidina-1-carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
6. El compuesto N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]benciliden)piperidin-1-carboxamida
 15 de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula IV:



- en la que:
- cada R^1 es independientemente hidrógeno, -alquilo $C_1 - C_6$, u -O- (alquilo $C_1 - C_6$).
- 20 R^2 es piridina, pirazina, piridazina, o pirimidina;
- cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo $C_1 - C_6$, - $(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo $C_3 - C_6$, u -O-
 alquilo $C_1 - C_6$;
- R^4 es hidrógeno, -alquilo $C_1 - C_6$, fenilo, o halógeno;
- 25 R^5 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo, -alquilo $C_1 - C_6$, o - $(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo $C_3 - C_6$; y dicho -alquilo $C_1 - C_6$
 está opcionalmente sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes -OH y - $(CH_2)_{0-3}$ - cicloalquilo $C_3 - C_6$ está opcionalmente
 sustituido con entre 1 y 4 sustituyentes halógeno u -OH;
- m es 0, 1 ó 2;
- n es 0, 1, 2, 3 ó 4;
- Z_1 se selecciona entre N o CH;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de la reivindicación 7 en el que R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, -alquilo $C_1 - C_6$, CF_3
 o -cicloalquilo $C_3 - C_6$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 8, y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 35 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que también comprende un agente
 farmacéuticamente activo adicional.

5 11. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada de dolor, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, emesis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, un trastorno del sueño, un trastorno de la alimentación, un trastorno del movimiento, glaucoma, psoriasis, esclerosis múltiple, un trastorno cerebrovascular, lesión cerebral, un trastorno gastrointestinal, hipertensión, artritis reumatoide, osteoartritis o enfermedad cardiovascular.

10 12. El uso de un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada de dolor, incontinencia urinaria, vejiga hiperactiva, emesis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, un trastorno del sueño, un trastorno de la alimentación, un trastorno del movimiento, glaucoma, psoriasis, esclerosis múltiple, un trastorno cerebrovascular, lesión cerebral, un trastorno gastrointestinal, hipertensión, artritis reumatoide, osteoartritis o enfermedad cardiovascular.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el tratamiento también comprende el uso de otro agente farmacéuticamente activo.