



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 375**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 1/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06710525 .4**  
96 Fecha de presentación : **10.02.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1856110**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.11.2007**

54 Título: **Derivados de oxiindol, como agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>.**

30 Prioridad: **22.02.2005 US 655276 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.10.2011**

73 Titular/es: **PFIZER, Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**

72 Inventor/es: **Kawamura, Kiyoshi;**  
**Sone, Hiroki y**  
**Uchida, Chikara**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

**ES 2 366 375 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de oxiindol como agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub>

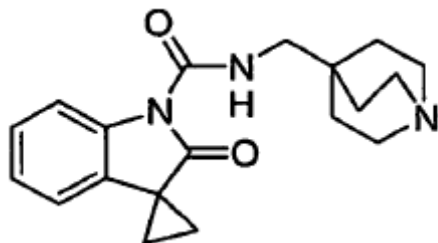
**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se relaciona con derivados de oxiindol. Estos compuestos poseen actividad agonista selectiva para el receptor 5-HT<sub>4</sub>. La presente invención se relaciona también con una composición farmacéutica que comprende los derivados anteriores, su procedimiento de tratamiento y uso para tratar afecciones mediadas por la actividad del receptor 5-HT<sub>4</sub>, en particular la actividad agonista para el receptor 5-HT<sub>4</sub>.

10 En general, los agonistas del receptor 5-HT<sub>4</sub> son útiles para tratar numerosas enfermedades tales como reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, trastornos de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, trastornos gastroesofágicos, náuseas, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, vómitos, migraña, trastornos neurológicos, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, diabetes y apnea (Véanse TiPs, 1992, 13, 141; Ford A. P. D. W. et al., Med. Res. Rev., 1993, 13, 633; Gullikson G. W. et al., Drug Dev. Res., 1992, 26, 405; Richard M. Eglen et al, TiPS, 1995, 16, 391; Bockaert J. Et al., CNS Drugs, 1, 6; Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch/Drug Res., 1993, 43, 913; Kaumann A. et al., Naunyn-Schmiedeberg's. 1991, 344, 150; y Romanelli M. N. et al., Arzheim Forsch. /Drug Res., 1993,43,913).

El documento US 5399562A divulga compuestos de indolona como agonistas o antagonistas de 5-HT<sub>4</sub> y/o antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>. En especial, como Ejemplo 5 se divulgan los compuestos representados por la siguiente fórmula:

20

**Compuesto A**

25 Existe la necesidad de proporcionar nuevos agonistas de 5-HT<sub>4</sub> que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deben mostrar una gran potencia de unión al receptor 5-HT<sub>4</sub> y al mismo tiempo tener poca afinidad para otros receptores y poseer actividad funcional como agonistas. Deben absorberse bien en el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se dirijan contra receptores del sistema nervioso central deben cruzar la barrera hematoencefálica libremente y cuando se dirijan selectivamente contra receptores del sistema nervioso periférico, no deben cruzar la barrera hematoencefálica. Deben ser atóxicos y poseer pocos efectos secundarios. Además, el fármaco candidato ideal existirá en una forma física estable, no higroscópica y fácil de formular.

30

**Sumario de la invención**

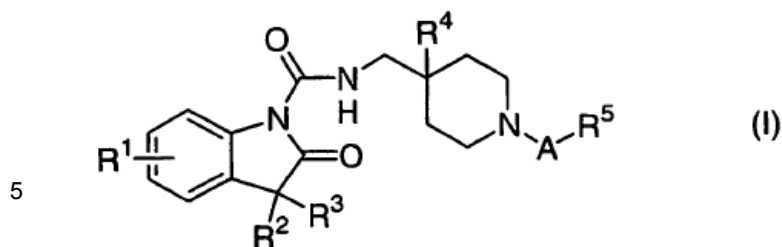
35 En la presente invención, se ha descubierto que reemplazar el anillo de quinuclidina por un anillo de piperidina mejora significativamente la actividad como agonista de 5-HT<sub>4</sub>.

40 Por lo tanto, se ha establecido que los compuestos de esta invención poseen una actividad agonista de 5-HT<sub>4</sub> más fuerte que los compuestos de invenciones anteriores y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de 5-HT<sub>4</sub>, como reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, trastornos de motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, trastornos gastroesofágicos, náuseas, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, vómitos, migraña, trastornos neurológicos, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, diabetes y apnea (de aquí en adelante, se hace referencia a estos trastornos como "trastornos de 5-HT<sub>4</sub>").

40

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula (I):

45



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual:

10 A representa un grupo alquileo  $C_1-C_4$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1-C_4$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1-C_4$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_2$ -alquilo  $C_1-C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros que puede estar no sustituido o estar sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo;

$R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ;

15  $R^2$  y  $R^3$  representan, independientemente, un grupo metilo o etilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente alquileo  $C_2-C_4$  para dar un anillo de 3 a 5 miembros;

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y

$R^5$  representa un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

20 Asimismo, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describen en la presente, para fabricar un medicamento para tratar una afección mediada por la actividad moduladora de 5-HT<sub>4</sub>; en particular, la actividad como agonista de 5-HT<sub>4</sub>.

Preferentemente, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describen en la presente, para fabricar un medicamento para tratar los trastornos seleccionados entre los trastornos de 5-HT<sub>4</sub>.

25 Asimismo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describieron en la presente, conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto.

30 Asimismo, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describieron en la presente, conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto y otro agente farmacéuticamente activo.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una afección mediada por la actividad moduladora de 5-HT<sub>4</sub> en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describió anteriormente en la presente.

35 Ejemplos de afecciones mediadas por la actividad moduladora de 5-HT<sub>4</sub> incluyen, sin limitación, los trastornos de 5-HT<sub>4</sub>.

Los compuestos de la presente invención muestran menos toxicidad, buena absorción, distribución, buena solubilidad, menor afinidad de unión a proteínas salvo las de la bomba de ácido, menos interacción fármaco-fármaco y una buena estabilidad metabólica.

#### 40 Descripción detallada de la invención

En los compuestos de la presente invención:

Cuando A es el grupo alquileo  $C_1-C_4$ , este grupo alquileo  $C_1-C_4$  puede ser un grupo de cadena recta con uno a cuatro átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno. Entre estos, se prefiere metileno o etileno; y es más preferible el etileno.

45 Cuando  $R^2$  y  $R^3$  forman el puente alquileo  $C_2-C_4$  para dar el anillo de 3 a 5 miembros, este anillo de 3 a 5 miembros

puede ser un grupo cicloalquilo que tiene de tres a cinco átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Entre estos, se prefiere el ciclopentilo.

Cuando  $R^1$  y  $R^4$  son el átomo de halógeno, pueden ser un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Entre estos, se prefieren un átomo de flúor y un átomo de cloro; más preferible aun es un átomo de flúor.

- 5 Cuando  $R^1$  y el sustituyente de A son el grupo alquilo  $C_1.C_4$ , este grupo alquilo  $C_1.C_4$  puede ser un grupo de cadena recta o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, sin limitación, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y *tert*-butilo. Entre estos, se prefiere metilo o etilo; y para  $R^1$ , se prefiere aún más metilo.

- 10 Cuando el sustituyente de A es el grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$ , esto representa dicho grupo alquilo  $C_1.C_4$  sustituido con hidroxilo, y los ejemplos incluyen, sin limitación, un hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-metiletilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxil-2-metilpropilo y 3-hidroxil-1-metilpropilo. Entre estos, se prefieren los grupos hidroxialquilo que tienen de 1 a 3 átomos de carbono; hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 2-hidroxipropilo son los más preferidos.

- 15 Cuando el sustituyente de A es el grupo  $C_1.C_2$  alcoxi-alquilo  $C_1.C_4$  esto representa dicho grupo alquilo  $C_1.C_4$  sustituido con metoxi o etoxi, y los ejemplos incluyen, sin limitación, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 1-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 2-metoxipropilo, 2-metoxil-1-metiletilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 3-metoxibutilo, 2-metoxibutilo, 3-metoxil-2-metilpropilo y 3-metoxil-1-metilpropilo. Entre estos, se prefieren los grupos alquiloalquilo que tienen de 2 a 4 átomos de carbono; metoximetilo, 2-metoxietilo y 3-metoxipropilo son los más preferidos.

- 20 Cuando 2 de los sustituyentes de A forman el puente para dar el anillo de 3 a 6 miembros, este puede ser un grupo cicloalquilo o heterocíclico y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, etilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, metilciclohexilo, etilciclohexilo, hidroxiciclopropilo, hidroxiciclobutilo, hidroxiciclopentilo, hidroxiciclohexilo, metoxiciclopropilo, metoxiciclobutilo, metoxiciclopentilo, metoxiciclohexilo, tetrahidrofurilo y tetrahidropirano, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoxiciclohexilo y tetrahidropirano, y más preferentemente ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y tetrahidropirano.

- 25 El término "tratar" y "tratamiento", como se usan en la presente, se refieren a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico, incluido revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica el término o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

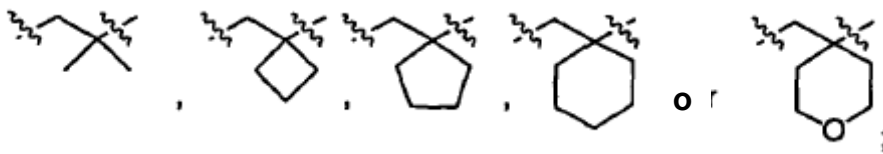
- 30 Compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe en la presente, en los cuales:

- 35 (A) A es un grupo alquileno  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileno no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$  y un grupo  $C_1.C_2$  alcoxi-alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_1.C_4$ ;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo,  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y  $R^5$  es un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

- 40 (B) A es un grupo alquileno  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileno no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$  y un grupo  $C_1.C_2$  alcoxi-alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  es un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

- 45 (C) A es un grupo alquileno  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileno no está sustituido o está sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$  y un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  es un grupo carboxilo o un grupo tetrazolilo;

- 50 (D) A es



5  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo

(E) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_2$  y un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_2$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 4 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo;

(F) A es



15

20

$R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo

(G) A es un grupo alquileo  $C_1.C_4$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$  y un grupo  $C_1.C_2$  alcoxi-alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros que puede estar no sustituido o estar sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo carboxi;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_1.C_4$ ;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y  $R^5$  es un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

(H) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$  y un grupo alcoxi  $C_1.C_2$ -alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y  $R^5$  es un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

(I) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$  y un grupo alcoxi  $C_1.C_2$ -alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, o un átomo de halógeno;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o un grupo hidroxilo; y  $R^5$  es un grupo hidroxilo, un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

(J) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxialquilo  $C_1.C_4$  y un grupo alcoxi  $C_1.C_2$ -alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de

halógeno;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

5 (K) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$  y un grupo hidroxi-alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo;  $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo.

Clases de compuestos preferidas de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe en la presente, en los cuales:

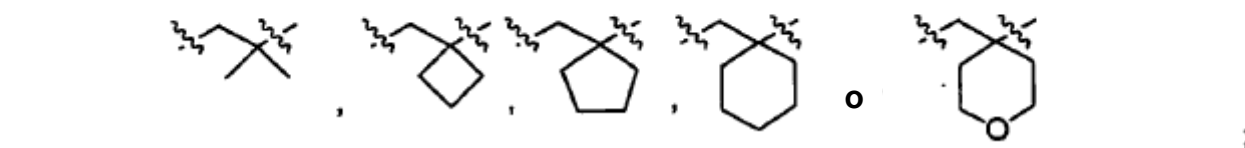
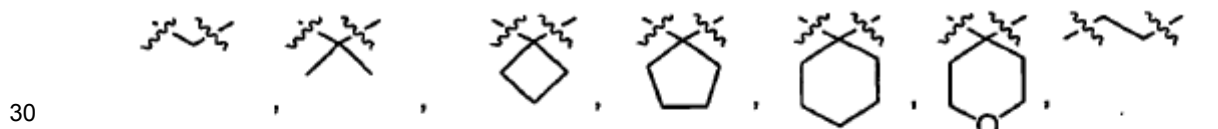
10 (a) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxi-alquilo  $C_1.C_4$  y un grupo alcoxi  $C_1.C_2$ -alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo  $C_1.C_4$ ;

15 (b) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$ , un grupo hidroxi-alquilo  $C_1.C_4$  y un grupo alcoxi  $C_1.C_2$ -alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;

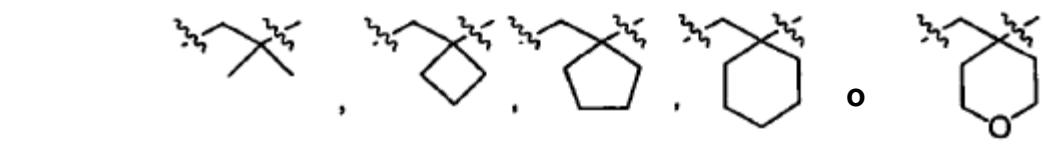
20 (c) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_4$  y un grupo hidroxi-alquilo  $C_1.C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 3 a 6 miembros;

25 (d) A es un grupo alquileo  $C_1.C_2$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1.C_2$  y un grupo hidroxi-alquilo  $C_1.C_2$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente para dar un anillo de 4 a 6 miembros;  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

(e) A es



(f) A es



(g)  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

(h)  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

(i)  $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo, o  $R^2$  y  $R^3$  pueden formar juntos un puente tetrametileno para dar un anillo de 5 miembros;

(j) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son un grupo metilo;

(k) R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno;

(l) R<sup>5</sup> es un grupo carboxi, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo;

5 (m) R<sup>5</sup> es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo.

Entre estas clases de compuestos, también se prefiere cualquier combinación de (a) a (m).

Una realización de la invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo formado por:

ácido 1-[4-({(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il) carbonil] amino} metil) piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico;

10 ácido 1-[4-({(6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil] amino} metil) piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico;

ácido 3-[4-({(6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il) carbonil] amino} metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico;

y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida y sales básicas (incluidas disales) del mismo.

Sales de adición ácida apropiadas se forman a partir de ácidos que forman sales atóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulftiato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

20 Sales básicas apropiadas se forman a partir de bases que forman sales atóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

30 Para una reseña de sales apropiadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl & Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002). Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede prepararse fácilmente si se mezclan soluciones del compuesto de fórmula (I) y la base o el ácido deseado, según sea apropiado. La sal puede precipitar a partir de la solución y se la puede recoger mediante filtración o recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

35 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma solvatada como no solvatada. El término "solvatos" se usa en la presente para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. Cuando dicho disolvente es agua, se emplea el término "hidrato".

Solvatos farmacéuticamente aceptables de conformidad con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el solvato de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona, d<sub>6</sub>-DMSO.

40 Dentro del alcance de la invención se incluyen complejos como los clatratos, complejos de inclusión fármaco-receptor, en los cuales, a diferencia de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el compuesto receptor están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos de fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para más información de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

45 En adelante, todas las referencias a un compuesto de fórmula (I) incluirán referencias a sus sales y complejos y a sus solvatos y complejos de sales.

El término "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" se refiere, salvo que se indique lo contrario, a

un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente en la presente, polimorfos, profármacos e isómeros del mismo (incluidos los isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) como se define más adelante en la presente y compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente.

5 También están incluidos en el alcance de la invención los llamados "profármacos" de los compuestos de fórmula (I). Por lo tanto, algunos derivados de los compuestos de fórmula (I) que poseen poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, pueden, cuando se administran en el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Se hace referencia a estos derivados como "profármacos". Para más información sobre el uso de profármacos, consúltense "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi & W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design",  
10 Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Profármacos de conformidad con la invención pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de fórmula (I) con determinadas porciones conocidas por el entendido en la materia como "pro-porciones" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985). Algunos ejemplos de profármacos de conformidad con la invención incluyen:

15 (i) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad ácido carboxílico, (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

(ii) cuando el compuesto de fórmula (I) contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter de este, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con alcanoiloximetilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

20 En las lecturas de referencia anteriores se pueden encontrar otros ejemplos de grupos reemplazantes de conformidad con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos.

Finalmente, algunos compuestos de fórmula (I) pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de fórmula (I).

25 Compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más carbonos asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando el compuesto contiene, por ejemplo, un grupo ceto u oxima, o una porción aromática, puede haber isomerismo tautomérico (tautomerismo). Es claro que un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo.

30 Dentro del alcance de la presente invención quedan comprendidos todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluidos los compuestos que poseen más de un tipo de isomerismo y las mezclas de uno o más de ellos. También están incluidas las sales básicas o de adición ácida en los cuales el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, D-lactato o L-lisina, o racémico, por ejemplo, DL-tartrato o DL-arginina.

35 La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) en los cuales uno o más de los átomos han sido reemplazados por átomos con el mismo número atómico pero con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrados habitualmente en la forma natural.

Ejemplos de isótopos apropiados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno como <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H, carbono, como <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C, cloro, como <sup>36</sup>Cl, flúor, como, yodo, como <sup>123</sup>I y <sup>125</sup>I, nitrógeno, como <sup>13</sup>N y <sup>15</sup>N, oxígeno, como <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O y <sup>18</sup>O, fósforo, como <sup>32</sup>P, y azufre, como <sup>35</sup>S.

40 Algunos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustrato en tejido. Los isótopos radioactivos tritio, es decir <sup>3</sup>H, y carbono-14, es decir <sup>14</sup>C, son particularmente útiles para estos fines dado que se incorporan y detectan fácilmente.

La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (<sup>2</sup>H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, resultado de una mayor estabilidad metabólica como, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o necesidades menores de dosis, y, por lo tanto, pueden resultar preferibles en algunas circunstancias.

45 La sustitución con isótopos emisores de positrones, como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N puede ser útil en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar el porcentaje de ocupación de los receptores del sustrato.

50 Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por el entendido en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones que acompañan la presente usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados usados anteriormente.

Todos los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en los



procedimientos generales que se presentan a continuación o mediante procedimientos específicos descritos en la sección de ejemplos y la sección de preparaciones, o mediante modificaciones habituales de los mismos. La presente invención abarca también cualquiera de estos procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier intermediario nuevo usado en ellos.

## 5 Síntesis general

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante varios procesos ampliamente conocidos para preparar compuestos de este tipo, por ejemplo, los que se muestran en los siguientes procedimientos A a I.

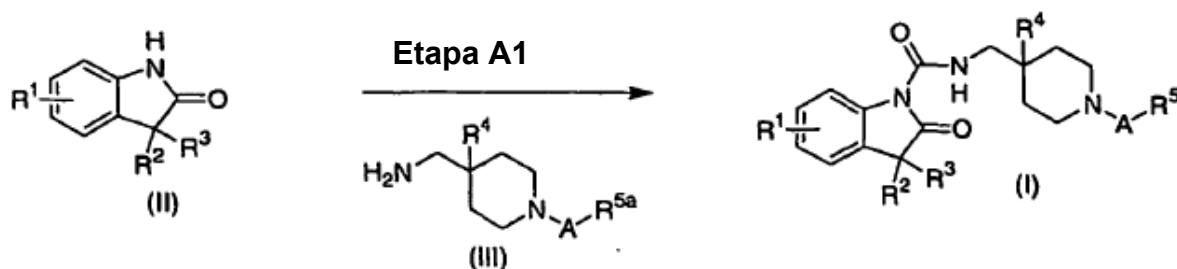
Los siguientes procedimientos A y B ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I). los procedimientos C a I ilustran la preparación de varios intermediarios.

- 10 A menos que se indique lo contrario,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y A en los siguientes procedimientos son como se definió anteriormente. El término "grupo protector", como se usa en la presente, significa un grupo protector hidroxilo, carboxi o amino que se selecciona entre grupos protectores hidroxilo, carboxi o amino típicos descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" publicado por T. W. Greene et al. Todos los materiales de partida en las siguientes síntesis generales se pueden obtener comercialmente o mediante procedimientos convencionales conocidos por los entendidos en la materia, como los descritos en Howard, Harry R. et al., J. Med Chem., 1996, 39, 143; Joensson, N et al., Acta Chem. Scand. Ser. B, 1974, 28, 225; Robertson, David W et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1832; Quallich, George J et al., Synthesis, 1993, 351, cuyas revelaciones se incorporan a la presente a modo de referencia.

### Procedimiento A

Este procedimiento ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I).

- 20 Esquema de reacción A



- 25 En el esquema de reacción A,  $R^{5a}$  es  $R^5$  como se definió anteriormente o un grupo de fórmula  $-COOR^6$ , en el cual  $R^6$  es un grupo protector carboxi.

- 30 El término "grupo protector carboxi", como se usa en la presente, significa un grupo protector capaz de escindir-se por medios químicos, como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis y tales grupos protectores carboxi se describen en Protective Groups in Organic Synthesis publicado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Los grupos protectores carboxi típicos incluyen, sin limitación: metilo, etilo, *t*-butilo, metoximetilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, difenilmetilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo y alilo. Entre estos grupos, se prefieren *t*-butilo, etilo o metilo.

### Etapa A1

- 35 En esta etapa, el compuesto de fórmula (I) deseado de la presente invención se prepara mediante carbonilación del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III). El compuesto de fórmula (II) está disponible comercialmente o se puede preparar de conformidad con los procedimientos C y D establecidos más adelante. El compuesto de fórmula (III) se puede preparar de conformidad con los procedimientos E a G establecidos más adelante.

- 40 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenceno; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dioxano; y amidas, como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. Entre estos disolventes, se prefiere el diclorometano.

Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los agentes carbonilantes que se pueden

usar y se puede usar cualquier agente carbonilante empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de estos agentes carbonilantes incluyen, sin limitación: un derivado imidazol como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI); un cloroformato como cloroformato de triclorometilo y cloroformato de 4-nitrodenilo; urea; y trifosgeno. Entre estos, se prefiere cloroformato de 4-nitrofenilo.

- 5 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención la temperatura de reacción exacta no es de importancia fundamental. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

- 10 Cuando R<sup>5a</sup> es un grupo de fórmula-COOR<sup>6</sup>, seguirá una reacción de desprotección para obtener un grupo carboxi. Esta reacción se describe en detalle en "Protective Groups in Organic Synthesis", 369-453, (1999), de T. W. Greene et al., cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia. A continuación se ejemplifica una reacción típica que incluye el grupo protector *t*-butilo.

- 15 En general, y preferentemente, la reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; e hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono. Entre estos disolventes, se prefieren los hidrocarburos halogenados.

- 20 La reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de un ácido. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los ácidos que se pueden usar y se puede usar cualquier ácido empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen, sin limitación: ácidos como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido *p*-toluensulfónico o ácido trifluoroacético. Entre estos, se prefiere el ácido trifluoroacético.

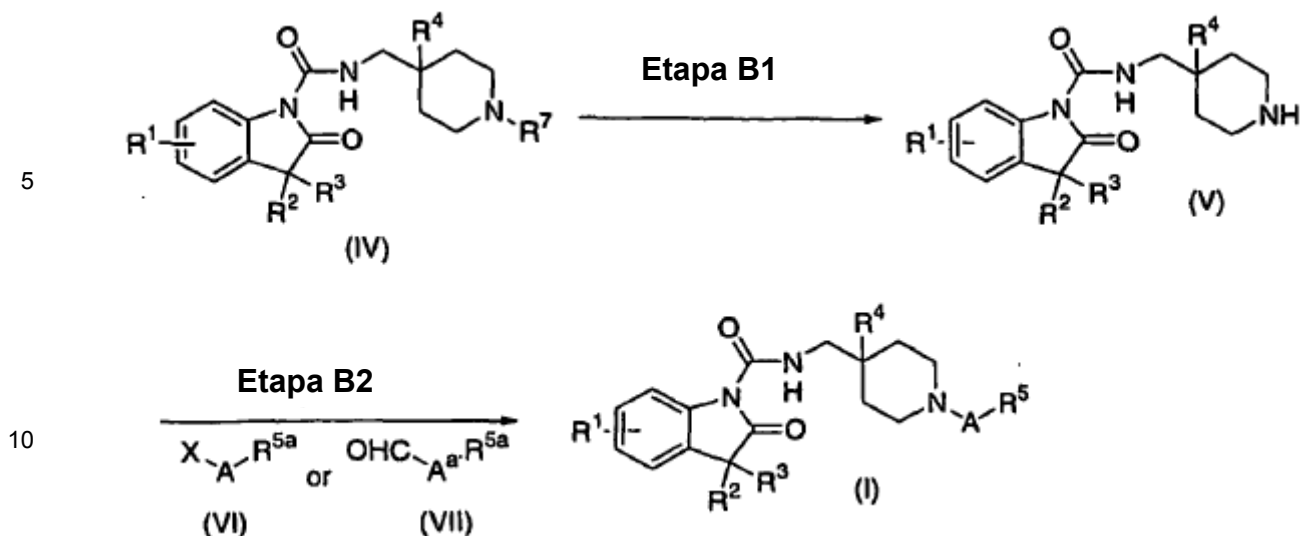
- 25 La reacción de desprotección se puede llevar a cabo en presencia de un antioxidante. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza del antioxidante que se puede usar y se puede usar cualquier antioxidante empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichos antioxidantes incluyen, sin limitación: HBr, dimetilsulfóxido o (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SiH. Entre estos, se prefiere (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SiH.

- 30 La reacción de desprotección puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención la temperatura de reacción exacta no es de importancia fundamental. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Procedimiento B

- 40 Este procedimiento ilustra la preparación de compuestos de fórmula (I).

Esquema de reacción B



15 En el esquema de reacción B,  $R^{5a}$  es como se definió anteriormente;  $R^7$  es un grupo protector amino;  $A^a$  es A como se definió anteriormente o un grupo alquileo  $C_1-C_3$ , en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo  $C_1-C_4$ , un grupo hidroxil-alquilo  $C_1-C_4$  y un grupo alcoxi  $C_1-C_2$ -alquilo  $C_1-C_4$ , en el cual 2 de tales sustituyentes pueden opcionalmente tomarse junto con los átomos de carbono para formar un anillo de 3 a 6 miembros; y X es un átomo de halógeno como un átomo de yodo, un átomo de cloro o un átomo de bromo.

20 Como se usa en la presente, el término "grupo protector amino", significa un grupo protector capaz de escindirse por medios químicos, como hidrogenólisis, hidrólisis, electrolisis o fotólisis y dichos grupos protectores amino se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis", publicado por T. W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Los grupos protectores amino típicos incluyen, sin limitación, bencilo,  $C_2H_5O(C=O)-$ ,  $CH_3(C=O)-$ , *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo, benciloxycarbonilo y *t*-butoxicarbonilo. Entre estos grupos, se prefiere *t*-butoxicarbonilo.

### Etapa B1

25 En esta etapa, el compuesto de fórmula (V) se prepara mediante la desprotección del compuesto de fórmula (IV), que se puede preparar, por ejemplo, mediante un procedimiento similar al que se describe en el procedimiento A para la preparación del compuesto de fórmula (I) a partir de un compuesto de fórmula (II). Este procedimiento de desprotección se describe en detalle en "Protective Groups in Organic Synthesis", 494-653, (1999), de T. W. Greene et al., cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia. A continuación se ejemplifica un procedimiento típico que incluye el grupo protector *t*-butoxicarbonilo.

35 De manera normal y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados; como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. Entre estos disolventes, se prefieren los alcoholes.

40 La reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad de un ácido en exceso. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los ácidos que se puede usar y se puede usar cualquier ácido empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen, sin limitación: ácidos, como ácido clorhídrico, o ácido trifluoroacético. Entre estos, se prefiere el ácido clorhídrico.

45 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo,

siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

## Etapa B2

5 En esta etapa, el compuesto de fórmula (I) deseado se prepara mediante acoplamiento (B2-a) del compuesto de fórmula (V) preparado como se describe en la etapa B1 con el compuesto de fórmula (VI) o mediante aminación reductiva (B2-b) del compuesto de fórmula (V) con el compuesto de fórmula (VII).

### (B2-a) acoplamiento con el compuesto de fórmula (VI):

10 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; aminas, como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilpirrolidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, *N,N*-dimetilanilina y *N,N*-dietilanilina; y amidas, como *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida. Entre estos, se prefiere *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidina.

15 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de la base que se puede usar y se puede usar cualquier base empleada comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichas bases incluyen, sin limitación: aminas, como *N*-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, *N*-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 2,6-di(*t*-butil)-4-metilpiridina, quinolina, *N,N*-dimetilanilina, *N,N*-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; y alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido de sodio, etóxido de sodio y *t*-butóxido de potasio. Entre estos, se prefiere la diisopropiletilamina.

20 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 48 horas.

### (B2-b) aminación reductiva:

35 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; ácido acético; y agua. Entre estos disolventes, se prefieren los hidrocarburos halogenados.

40 La reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo de reducción. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza del reactivo de reducción que se puede usar y se puede usar cualquier reactivo de reducción empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichos reactivos de reducción incluyen, sin limitación: borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. Entre estos, se prefiere el triacetoxiborohidruro de sodio. La cantidad de reactivo de reducción necesaria para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo en las condiciones preferidas, será suficiente una relación de equivalentes químicos reactivo de reducción/material de partida de 1 a 3.

50 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 60 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la

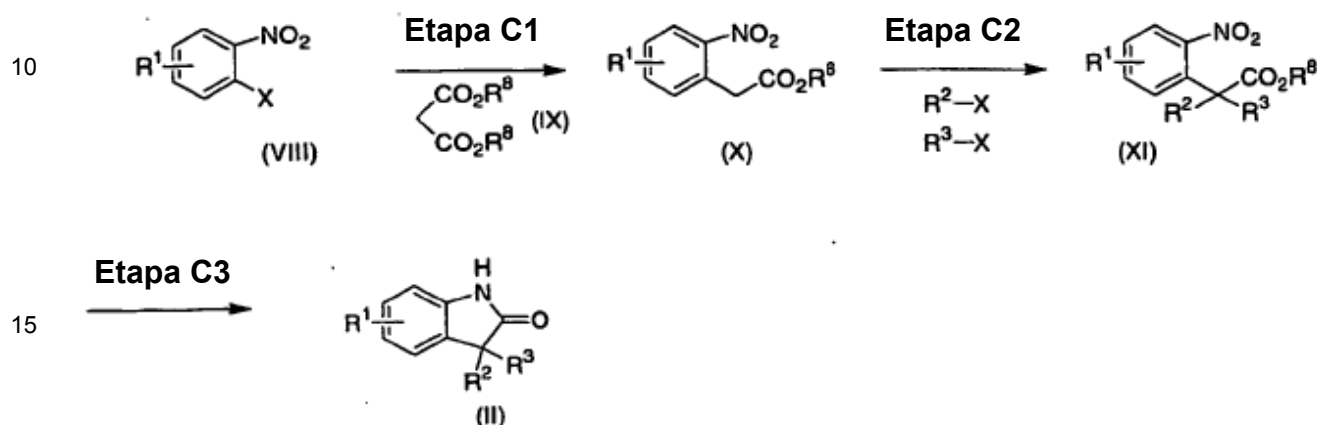
temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

5 Cuando  $R^{5a}$  es un grupo de fórmula  $-COOR^6$ , seguirá una reacción de desprotección para dar un grupo carboxi. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa A1 del procedimiento A.

### Procedimiento C

Este procedimiento ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

Esquema de reacción C



20 En el esquema de reacción C,  $R^B$  es un grupo alquilo  $C_1-C_4$ , preferentemente metilo o etilo; y X es como se definió anteriormente.

#### Etapa C1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (X) se prepara mediante el acoplamiento (C1-a) del compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) seguido de la descarboxilación (C1-b) del compuesto resultante. El compuesto de fórmula (VIII) y el compuesto de fórmula (IX) están disponibles comercialmente.

#### 25 (C1-a) acoplamiento con el compuesto de fórmula (VIII):

30 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y sulfolano. Entre estos disolventes, se prefiere el *N,N*-dimetilsulfóxido.

35 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de la base que se puede usar y se puede usar cualquier base empleada comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido de sodio, etóxido de sodio y *t*-butóxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; y amidas de metales alcalinos, como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. Entre estos, se prefiere el hidruro de sodio.

40 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 200 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la

45 temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será

suficiente un período comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

#### (C1-b) descarboxilación

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dioxano; amidas, como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y sulfolano. Entre estos disolventes, se prefiere el *N,N*-dimetilsulfóxido.

La reacción se lleva a cabo en presencia de haluro metálico y agua. No existe ninguna restricción en particular en cuanto a la naturaleza del haluro metálico a usar, a condición de que no tenga efectos adversos sobre la reacción, al menos en cierto grado. Los ejemplos de haluros metálicos incluyen: cloruro de litio, cloruro de potasio, cloruro de sodio y yoduro de sodio. Entre estos, se prefiere el cloruro de litio.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

#### Etapa C2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XI) se prepara mediante la alquilación del compuesto de fórmula (X) con los compuestos de fórmula  $R^2-X$  y  $R^3-X$ .

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dioxano; amidas, como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo y sulfolano. Entre estos disolventes, se prefiere la *N,N*-dimetilformamida.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de la base que se puede usar y se puede usar cualquier base empleada comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidruros de metales alcalinos, como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido de sodio, etóxido de sodio y *t*-butóxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; amidas de metales alcalinos, como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio; y compuestos de litio orgánicos, como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *t*-butil-litio y fenil-litio. Entre estos, se prefieren el hidruro de sodio o el *n*-butil-litio.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de aditivos como 16-corona-6, *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina (TMEDA) y triamida hexametilfosfórica (HMPA). Entre estos aditivos, se prefieren el 16-corona-6 o la TMEDA.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

#### Etapa C3

En esta etapa, el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante el recocido del compuesto de fórmula (XI) en condiciones reductivas.

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de disolventes apropiados incluyen: alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; y ésteres, como etilacetato y propilacetato. Entre estos disolventes, se prefiere el metanol.

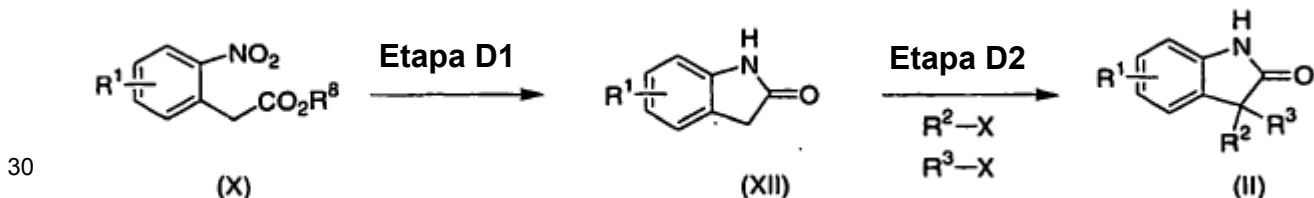
La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de reducción. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los agentes de reducción que se pueden usar y se puede usar cualquier agente de reducción empleado comúnmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales agentes de reducción incluyen: combinaciones de un proveedor de hidrógeno como hidrógeno gaseoso y formato de amonio, y un catalizador como paladio sobre carbono, platino y níquel de Raney; y una combinación de metales como zinc y hierro, y ácidos como ácido clorhídrico, ácido acético y un complejo ácido acético-cloruro de amoníaco. Entre estos, se prefiere una combinación de hierro y ácido acético.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 50 °C en el caso de emplear la combinación de proveedor de hidrógeno y catalizador como agente de reducción, y entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 200 °C en el caso de emplear la combinación de metales con ácidos como agente de reducción. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 24 horas.

#### Procedimiento D

Este procedimiento ilustra la preparación de compuestos de fórmula (II).

Esquema de reacción D



En el esquema de reacción D, R<sup>8</sup> y X son cada uno como se definió anteriormente.

#### Etapa D1

35 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XII) se prepara mediante el recocido del compuesto de fórmula (X) que está disponible comercialmente o se prepara de conformidad con la etapa C1 del procedimiento C. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa C3 del procedimiento C.

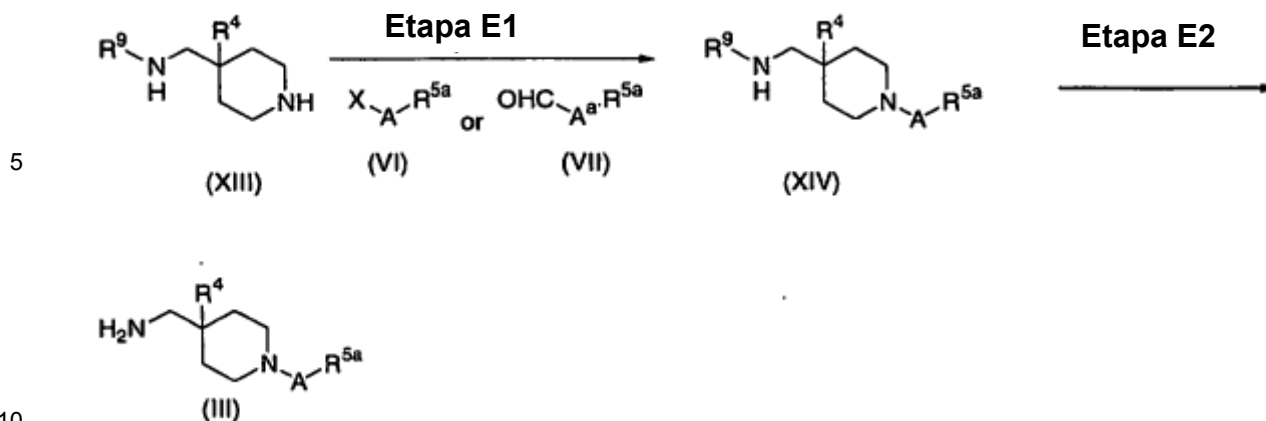
#### Etapa D2

40 En esta etapa, el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante la alquilación del compuesto de fórmula (XII) con los compuestos de fórmula R<sup>2</sup>-X y R<sup>3</sup>-X. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa C2 del procedimiento C.

#### Procedimiento E

Este procedimiento ilustra la preparación del compuesto de fórmula (III).

Esquema de reacción E



En el esquema de reacción E, X, A<sup>a</sup> y R<sup>5a</sup> son cada uno como se definió anteriormente; y R<sup>9</sup> es un grupo protector amino.

**Etapa E1**

15 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIV) se prepara mediante acoplamiento del compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (VI) o mediante aminación reductiva del compuesto de fórmula (XIII) con el compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (XIII) se puede preparar de conformidad con los procedimientos H e I establecidos más adelante o está disponible comercialmente.

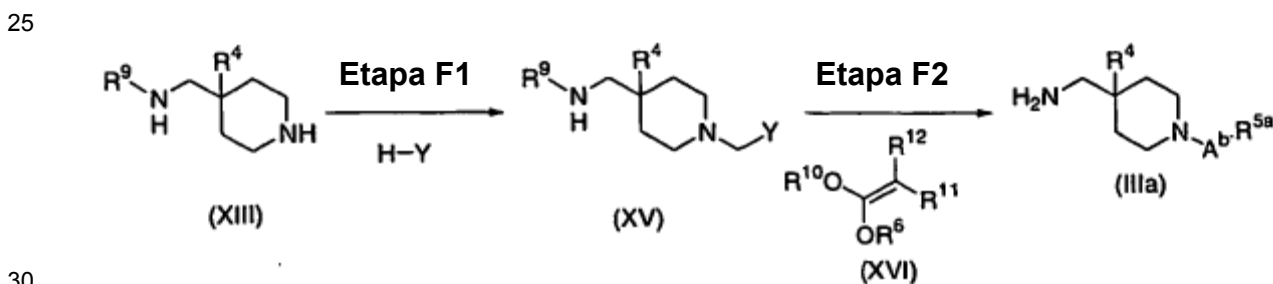
**Etapa E2**

20 En esta etapa, el compuesto de fórmula (III) se prepara mediante la desprotección del compuesto de fórmula (XIV) preparado como se describe en la etapa E1. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa B1 del procedimiento B.

**Método F**

Este procedimiento ilustra la preparación del compuesto de fórmula (III) en el cual A es A<sup>b</sup>.

Esquema de reacción F



35 En el esquema de reacción F, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>9</sup> son cada uno como se definió anteriormente; R<sup>10</sup> es un grupo sililo como t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, trietilsililo o trimetilsililo, preferentemente trimetilsililo; R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> representan independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo hidroxil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el cual R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> pueden opcionalmente tomarse junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3 a 6 miembros; A<sup>b</sup> es A como se definió anteriormente con la condición de que se excluyen un grupo metileno y un grupo metileno sustituido; e Y es un grupo alcoxi que tiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo imidazolilo o un grupo ftalimidilo.

**Etapa F1**

40 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XV) se prepara mediante la condensación del compuesto de fórmula (XIII) con el compuesto de fórmula H-Y en presencia de paraformaldehído. Un compuesto de fórmula (XIII) se puede



preparar de conformidad con el procedimiento H e I o está disponible comercialmente.

En el caso en que Y no es un grupo alcoxi, la reacción se lleva a cabo normalmente y, preferentemente, en presencia de disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; y alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. Entre estos, se prefiere diclorometano o etanol.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 48 horas.

### Etapa F2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (IIIa) se prepara mediante reacción de Mannich del compuesto de fórmula (XV) con el compuesto de fórmula (XVI).

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; y amidas, como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica. Entre estos disolventes se prefiere el diclorometano.

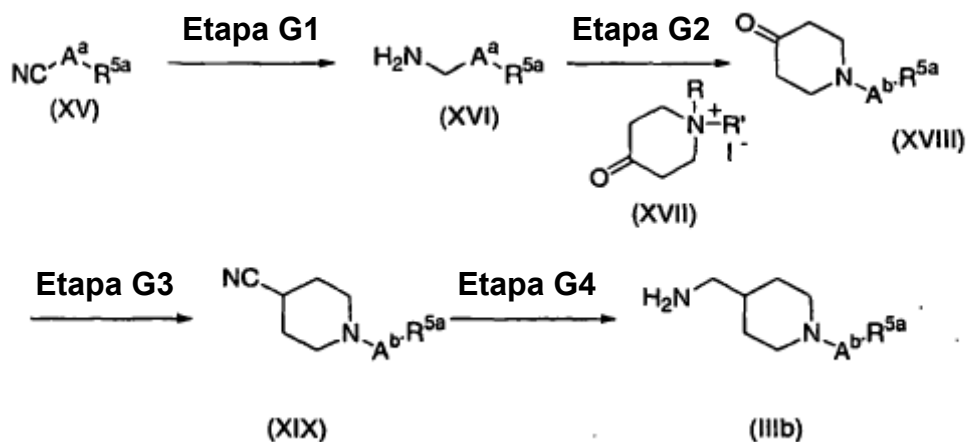
La reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido de Lewis. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los ácidos de Lewis que se pueden usar y se puede usar cualquier ácido de Lewis empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de tales ácidos de Lewis incluyen, sin limitación:  $\text{BF}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{AgCl}$ ,  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$  y  $\text{SnCl}_4$ . Entre estos, se prefiere  $\text{Yb}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  o  $\text{MgCl}_2$ .

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Procedimiento G

Este procedimiento ilustra la preparación del compuesto de fórmula (III) en el cual  $\text{R}^4$  es un átomo de hidrógeno y A es  $\text{A}^b$ .

Esquema de reacción G



En el esquema de reacción G, A<sup>a</sup>, A<sup>b</sup> y R<sup>5a</sup> son cada uno como se definió anteriormente; cada uno de R y R' son un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente un grupo metilo o un grupo aralquilo como un grupo bencilo o fenetilo, preferentemente un grupo bencilo.

#### Etapa G1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVI) se prepara mediante reducción del grupo ciano del compuesto de fórmula (XV), que está disponible comercialmente.

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenceno; y alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. Entre estos, se prefiere el metanol.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de reducción. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los agentes de reducción que se puedan usar y se puede usar cualquier agente de reducción empleado comúnmente en las reacciones de este tipo. Los ejemplos de tales agentes de reducción incluyen, sin limitación: borohidruros metálicos como borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio; combinaciones de hidrógeno gaseoso y un catalizador como paladio sobre carbón y níquel de Raney; y compuestos de hidruros como hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio. Entre estos, se prefiere el níquel de Raney.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

#### Etapa G2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XVIII) se prepara mediante reacción de un compuesto de fórmula (XVII), que está disponible comercialmente, con un compuesto de fórmula (XVI).

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: agua; y alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. Entre estos, se prefiere una mezcla de agua y etanol.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de la base que se puede usar y se puede usar cualquier base empleada comúnmente en este tipo de

reacciones. Los ejemplos de dichas bases incluyen, sin limitación: hidróxidos de metales alcalinos, como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido de sodio, etóxido de sodio, t-butóxido de potasio; y carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Entre estos, se prefiere el carbonato de potasio.

- 5 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la
- 10 temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Etapa G3

- 15 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIX) se prepara mediante conversión del grupo oxo del compuesto de fórmula (XVIII) en grupo ciano, en presencia de metilisocianuro de *p*-toluensulfonilo.

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, éter dimetílico de etilenglicol, tetrahidrofurano y dioxano; y alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. Entre

20 estos, se prefiere una mezcla de éter dimetílico de etilenglicol y etanol.

La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de la base que se puede usar y se puede usar cualquier base empleada comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichas bases incluyen, sin limitación: alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido de sodio, etóxido de sodio y t-butóxido de potasio. Entre estos, se prefiere el t-butóxido de potasio.

25

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la

30 temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

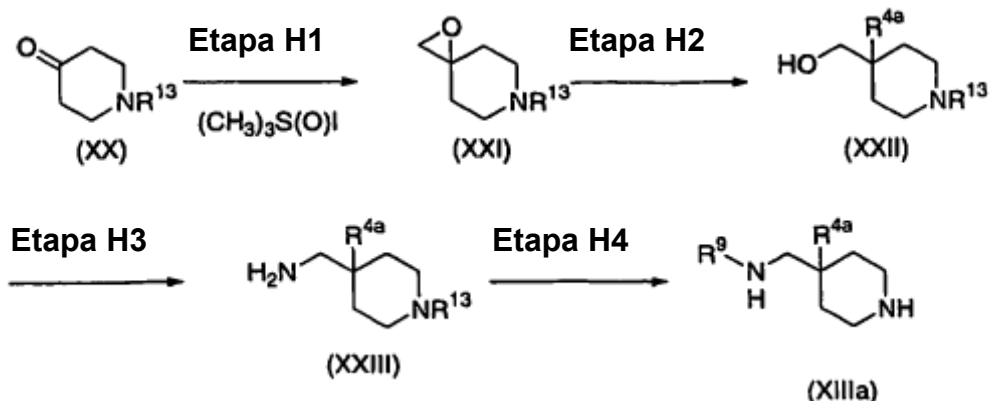
### Etapa G4

- 35 En esta etapa, el compuesto de fórmula (IIIb) se prepara mediante la reducción del grupo ciano del compuesto de fórmula (XIX). La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa G1 del procedimiento G.

### Procedimiento H

Este procedimiento ilustra la preparación de compuestos de fórmula (XIII) en el cual R<sup>4</sup> es un átomo de halógeno.

- 40 Esquema de reacción H



45

En el esquema de reacción H, R<sup>4a</sup> es un átomo de halógeno; R<sup>9</sup> es como se definió anteriormente; y R<sup>13</sup> es un grupo protector amino, preferentemente un grupo benzoílo.

### 5 Paso H1

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXI) se prepara mediante conversión del grupo carbonilo del compuesto de fórmula (XX) en el grupo epóxido.

10 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: amidas, como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; sulfóxido como sulfóxido de dimetilo o sulfolano. Entre estos disolventes, se prefiere el sulfóxido de dimetilo.

15 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de la base que se puede usar y se puede usar cualquier base empleada comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichas bases incluyen, sin limitación: alcóxidos de metales alcalinos, como metóxido de sodio, etóxido de sodio y *t*-butóxido de potasio; y carbonatos de metales alcalinos, como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Entre estos, se prefiere el *t*-butóxido de potasio.

20 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Etapa H2

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXII) se prepara mediante reacción de un haluro de hidrógeno con el compuesto de fórmula (XXI).

30 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica. Entre estos disolventes, se prefiere el tetrahidrofurano.

35 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Etapa H3

45 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXIII) se prepara mediante reacción del compuesto de fórmula (XXII) con azida de sodio (H3-a) seguida de la reducción del grupo azida (H3-b).

#### (H3-a) reacción con azida de sodio:

50 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de

dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; amidas, como formamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; y sulfóxido como sulfóxido de dimetilo y sulfolano. Entre estos disolventes, se prefiere la *N,N*-dimetilformamida.

- 5 Antes de agregar azida de sodio, se convierte el grupo hidroxilo a un grupo saliente como un grupo metilsulfonilo, un trifluorometilsulfonilo y un grupo 4-metilfenilsulfonilo mediante adición de reactivos como trifluorometanolsulfonilcloruro, cloruro de mesilo y cloruro de tosilo. Entre estos reactivos, se prefiere el cloruro de mesilo.

- 10 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

#### (H3-b) reducción:

La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa G1 del procedimiento G.

#### Etapa H4

- 20 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIIIa) se prepara introduciendo el grupo protector amino R<sup>9</sup> al grupo amino primario (H4-a) y desprotegiendo selectivamente el grupo protector amino R<sup>13</sup> del grupo amino secundario (H4-b).

#### (H4-a) Introducción del grupo protector amino:

- 25 Esta reacción se describe en detalle en "Protective Groups in Organic Synthesis", 494-653, (1999), de T. W. Greene et al., cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia. A continuación se ejemplifica una reacción típica que incluye el grupo protector *t*-butoxicarbonilo.

- 30 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: agua, éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano; y sulfóxido como sulfóxido de dimetilo y sulfolano. Entre estos disolventes, se prefiere el tetrahidrofurano.

- 35 La reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los reactivos que se pueden usar y se puede usar cualquier reactivo empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen, sin limitación: carbonato de di-*t*-butilo y 1-(*t*-butoxicarbonil)benzotriazol. Entre estos, se prefiere el carbonato de di-*t*-butilo.

- 40 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

#### (H4-b) desprotección:

- 45 Este procedimiento se describe en detalle en "Protective Groups in Organic Synthesis", 494-653, (1999), de T. W. Greene et al., cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia. A continuación se ejemplifica un procedimiento típico que involucra al grupo protector benzoilo en presencia de combinaciones de hidrógeno gaseoso y un catalizador como paladio sobre carbono o platino.

- 50 En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de

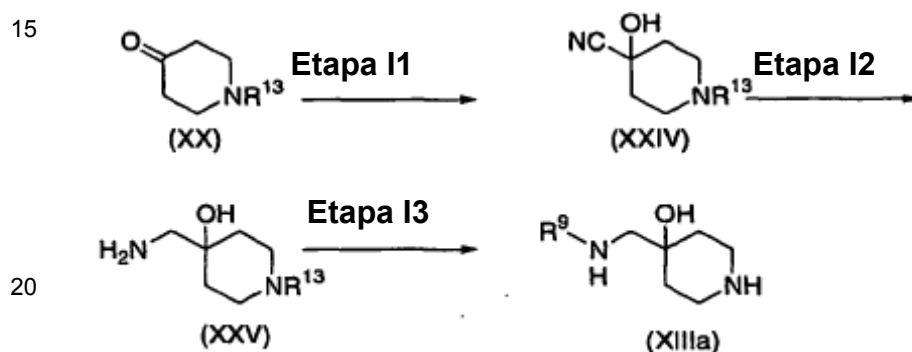
dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol; y éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dioxano. Entre estos disolventes, se prefiere el metanol.

La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 120 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

### Procedimiento I

Este procedimiento ilustra la preparación de compuestos de fórmula (XIII) en los cuales R<sup>4</sup> es un grupo hidroxilo.

Esquema de reacción I



En el esquema de reacción I, R<sup>9</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno como se definió anteriormente.

### Etapa I1

25 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXIV) se prepara haciendo reaccionar el grupo carbonilo del compuesto de fórmula (XX), que está disponible comercialmente, con cianuro de trimetilsililo.

En general, y preferentemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. No hay ninguna restricción en particular sobre la naturaleza del disolvente que se puede usar, a condición de que no tenga efectos adversos en la reacción o los reactivos usados y de que pueda disolver los reactivos, al menos en cierto grado. Los ejemplos de dichos disolventes apropiados incluyen, sin limitación: hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y nitrobenzono; hidrocarburos halogenados, como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y 1,2-dicloroetano; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, éter dimetilico de etilenglicol, tetrahidrofurano y dioxano; nitrilos, como acetonitrilo y benzonitrilo; y alcoholes, como metanol, etanol, propanol, 2-propanol y butanol. Entre estos, se prefiere el tolueno.

35 La reacción se lleva a cabo en presencia de un reactivo. Asimismo, no hay restricciones particulares en cuanto a la naturaleza de los reactivos que se pueden usar y se puede usar cualquier reactivo empleado comúnmente en este tipo de reacciones. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen, sin limitación: ácidos de Lewis como BF<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AgCl, ZnI<sub>2</sub>, Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Yb(CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> y SnCl<sub>4</sub>; bases, como CaO; éteres, como 18-corona-6; ácidos, como resina Amberlite XAD-4. Entre estos, se prefiere el ZnI<sub>2</sub>.

40 La reacción puede tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas y en la presente invención no es fundamental una temperatura de reacción determinada. La temperatura de reacción preferida dependerá de factores como la naturaleza del disolvente y los materiales de partida. Sin embargo, en general es conveniente llevar a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. El tiempo necesario para la reacción también puede variar ampliamente en función de muchos factores, principalmente la temperatura de reacción y la naturaleza de los materiales de partida y el disolvente empleados. Sin embargo, siempre que la reacción se lleve a cabo en las condiciones preferidas descritas anteriormente, usualmente será suficiente un período comprendido entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 24 horas.

45

**Etapa I2**

En esta etapa, el compuesto de fórmula (XXV) se prepara mediante conversión del grupo ciano del compuesto de fórmula (XXII) en un grupo amino. La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa G1 del procedimiento.

**Etapa I3**

- 5 En esta etapa, el compuesto de fórmula (XIIIa) se prepara mediante protección y desprotección de los grupos amino del compuesto de fórmula (XXV). La reacción se puede llevar a cabo en las mismas condiciones que se describen en la etapa H4 del procedimiento H.

Los compuestos de fórmula (I) y los compuestos intermedios de los procedimientos de preparación anteriores se pueden aislar y purificar mediante procedimientos convencionales como destilación, recristalización o cromatografía.

- 10 Los compuestos de la invención para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, como sólidos, polvos o películas, mediante procedimientos como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. También se puede secar con microondas o radiofrecuencia.

- 15 Las técnicas convencionales de preparación y separación de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor puro ópticamente apropiado y la resolución del racemato (o del racemato de la sal o derivado) empleando, por ejemplo cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral.

- 20 Alternativamente, se puede seleccionar apropiadamente un procedimiento de resolución óptica de un racemato (o un precursor racémico) entre los procedimientos convencionales como, por ejemplo, la cristalización preferencial o resolución de sales diaestereoisoméricas entre una porción básica del compuesto de fórmula (I) y un ácido ópticamente activo apropiado como ácido tartárico.

Los compuestos de la invención para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Se pueden obtener, por ejemplo, como sólidos, polvos o películas, mediante procedimientos como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. También se pueden secar con microondas o radiofrecuencia.

- 25 Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de los otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos (o cualquier combinación de lo anterior). Generalmente, se administrarán como una composición o formulación farmacéutica en asociación con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, el término "vehículo" o "excipiente" describe cualquier ingrediente diferente del compuesto (o compuestos) de la invención. La elección del vehículo o excipiente dependerá
- 30 en gran medida de factores como la forma de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de forma de dosificación.

- Las composiciones farmacéuticas apropiadas para suministrar los compuestos de la presente invención y los procedimientos para prepararlas serán evidentes para el entendido en la materia. Tales composiciones y procedimientos de preparación se pueden consultar en, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19<sup>a</sup> edición (Mack Publishing Company, 1995).
- 35

**Administración por vía oral**

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración por vía oral puede implicar tragar el compuesto, de forma tal que el compuesto entre al tubo gastrointestinal, o administración bucal o administración sublingual de forma tal que el compuesto entre directamente al torrente sanguíneo.

- 40 Formulaciones apropiadas para administración por vía oral incluyen formulaciones sólidas como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas rellenas de material particulado, líquido, polvo, pastillas (incluso con relleno líquido), comprimidos masticables, materiales multi y nanoparticulados, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluso mucoadhesivas), óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

- 45 Formulaciones líquidas incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Estas formulaciones se pueden emplear como relleno en cápsulas blandas y duras y habitualmente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite apropiado, y uno o más emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un polvo en sobre.

- 50 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formulaciones de disolución y desintegración rápida como las que se describen en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 de Liang y Chen (2001).

- Para las formulaciones en forma de comprimidos, en función de la dosis, el fármaco puede representar desde aproximadamente un 1 % en peso hasta aproximadamente un 80 % en peso de la formulación, más habitualmente desde aproximadamente 5 % en peso hasta aproximadamente un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del principio activo, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de sodio de almidón, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá desde aproximadamente un 1 % en peso hasta aproximadamente un 25 % en peso, preferentemente desde aproximadamente un 5 % en peso hasta aproximadamente un 20 % en peso de la forma de dosificación.
- 5
- 10 Generalmente, se usan aglutinantes para dar cohesión al comprimido. Aglutinantes apropiados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes como lactosa (monohidrato, monohidrato secado con atomización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato y calcio dibásico.
- 15 Los comprimidos opcionalmente también pueden comprender tensioactivos, como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden comprender desde aproximadamente un 0,2 % en peso hasta aproximadamente un 5 % en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender desde aproximadamente un 0,2 % en peso hasta aproximadamente un 1 % en peso del comprimido.
- 20 Generalmente, los comprimidos también contienen lubricantes como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Generalmente, los lubricantes comprenden desde aproximadamente un 0,25 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso, preferentemente desde aproximadamente un 0,5 % en peso hasta aproximadamente un 3 % en peso del comprimido.
- 25 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes, conservantes y enmascarantes del sabor.
- Ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente un 80 % de principio activo, desde aproximadamente un 10 % en peso hasta aproximadamente un 90 % en peso de aglomerante, desde aproximadamente un 0 % en peso hasta aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente un 2 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de disgregante, y desde aproximadamente un 0,25 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de lubricante.
- 30
- Las mezclas para comprimido pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas para comprimidos o porciones de mezclas pueden alternativamente granularse en seco, en húmedo o mediante fundido, congelarse por fundido o someterse a extrusión antes de comprimirlos para darles su forma final. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no; incluso puede encapsularse.
- 35
- La formulación de comprimidos se explica en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", de H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).
- Las formulaciones sólidas para administración por vía oral se pueden formular para liberación inmediata y/o liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- 40
- Las formulaciones de liberación modificada apropiadas para los propósitos de esta invención se describen en la patente estadounidense No. 6,106,864. En Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) se pueden consultar más detalladamente otras tecnologías de liberación apropiadas como dispersión de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en WO 00/35298.
- 45

### **Administración parenteral**

- Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios apropiados para administración parenteral incluyen administración intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos apropiados para administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluso microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de venoclisis.
- 50

Habitualmente las formulaciones parenterales son soluciones acuosas que pueden contener excipientes como sales, carbohidratos y soluciones amortiguadoras (preferentemente a un pH desde aproximadamente 3 hasta



aproximadamente 9) pero para algunas aplicaciones, podría ser más adecuado formularlas como soluciones no acuosas estériles o como formas secas que se pueden usar conjuntamente con un vehículo apropiado como agua estéril libre de pirógenos.

5 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente mediante técnicas farmacéuticas estándares conocidas en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, como la incorporación de agentes que aumentan la solubilidad.

10 Las formulaciones para administración por vía parenteral se pueden formular para liberación inmediata y/o liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen la liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada. Los compuestos de la invención se pueden formular como sólidos, semisólidos o líquidos tixotrópicos para administrarse como depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de estas formulaciones incluyen stent recubiertos con el fármaco y microesferas de PGLA.

### 15 **Administración tópica**

20 Los compuestos de la invención también se pueden administrar localmente sobre la piel o la mucosa, es decir, dérmica o transdérmicamente. Formulaciones habituales para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, talcos, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se puede usar liposomas. Vehículos habituales incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar elementos que mejoran la penetración-véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finin y Morgan (octubre de 1999).

Otros medios para la administración tópica incluyen liberación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (e.g. Powderject™, Bioject™, etc.).

25 Las formulaciones para administración por vía tópica se pueden formular para liberación inmediata y/o liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

### **Administración por inhalación/intranasal**

30 Los compuestos de la invención también se puede administrar por inhalación o intranasalmente, habitualmente en forma de polvo seco (ya sea solo, o como mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como mezcla de partículas de componentes, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, como fosfatidilcolina) por medio de un inhalador de polvo seco o en forma de aerosol por medio de un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir un rocío fino), o nebulizador, con o sin uso de un propulsor apropiado como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede contener un bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.

El contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto (o compuestos) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo apropiado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto activo, un propulsor como disolvente y un tensioactiva opcional como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

40 Antes de usarlo en una formulación de polvo seco o suspensión, el fármaco se microniza con el fin de que tenga un tamaño adecuado para ser usado en inhaladores (habitualmente menos de 5 micrones). Esto puede lograrse mediante un procedimiento de pulverización apropiado, como micronización en espiral, micronización por chorro en lecho fluido, procesamiento con fluido supercrítico, para formar nanopartículas, homogenizar a alta presión o secar por atomización.

45 Cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma tal que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo apropiada, como lactosa o almidón, y un modificador como leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar como monohidrato, preferentemente, esto último. Otros excipientes apropiados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

50 Una formulación en solución apropiada para usar en un atomizador que emplee electrodinámica para producir un rocío fino puede contener desde aproximadamente 1µg hasta aproximadamente 20mg del compuesto de la invención por disparo y el volumen del disparo puede variar desde aproximadamente 1 µl hasta aproximadamente 100µl. Una

formulación típica puede comprender compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Otros disolventes alternativos que se pueden usar en vez del propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

5 A las formulaciones de la invención para administración por inhalación/intranasal se puede agregar saborizantes apropiados, como mentol o levomentol, o edulcorantes como sacarina o sacarina sódica. Las formulaciones para administración por inhalación/intranasal se pueden formular para liberación inmediata y/o modificada usando por ejemplo poli-(DL-ácido láctico-coglicólico) (PGLA). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

10 En el caso de polvo seco para inhaladores y pulverizadores, la dosis se determina por medio de una válvula que libera una cantidad medida. Las unidades de conformidad con la invención están fijadas para administrar normalmente una dosis o "disparo" que contiene desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 µg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total variará habitualmente desde aproximadamente 50 µg hasta aproximadamente 20 mg, que podrá administrarse en una sola dosis o, más usualmente, en varias dosis a lo largo del día.

#### **Administración rectal/intravaginal**

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar rectal o vaginalmente, por ejemplo, en forma de un supositorio, óvulo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base tradicional en la elaboración de supositorios pero se pueden usar otros compuestos diferentes según sea apropiado.

20 Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para liberación inmediata y/o liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada.

#### **Administración ocular/ótica**

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente sobre el ojo o en el oído, habitualmente en forma de gotas de una suspensión micronizada o disolución en solución salina estéril, isotónica y de pH ajustado. Otras formulaciones apropiadas para administración ocular y ótica incluye ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares como niosomas o liposomas. Se puede incorporar un polímero como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, junto con un conservante como cloruro de benzalconio. Estas formulaciones también se pueden suministrar mediante iontoforesis.

30 Las formulaciones para administración ocular/ótica se pueden formular para liberación inmediata y/o liberación modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida o programada.

#### **Otras Tecnologías**

35 Los compuestos de la invención también se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles como ciclodextrina y sus derivados apropiados, o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración descritos anteriormente.

40 Se ha visto que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las presentaciones farmacéuticas y rutas de administración. Se pueden usar tanto complejos de inclusión como no inclusivos. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, se puede usar la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Para estos fines se usa más comúnmente la  $\alpha$ -,  $\beta$ -y  $\gamma$ -ciclodextrinas, de lo cual se pueden encontrar ejemplos en WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

#### **Kit de partes**

45 Dado que podría desearse administrar una combinación de los compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección en particular, la presente invención incluye también que dos o más composiciones farmacéuticas, en las cuales por lo menos una de ellas contiene un compuesto de conformidad con la invención, pueda combinarse convenientemente en forma de un kit apropiado para administrar conjuntamente las composiciones.

50 Por consiguiente, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, en las cuales por lo menos una contiene un compuesto de fórmula (I) de conformidad con la invención, y los medios para contener

separadamente tales composiciones, por ejemplo, un contenedor, un frasco dividido, un paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de ese tipo es el familiar envase alveolado (blíster) que se usa para empacar comprimidos, cápsulas y similares.

- 5 El kit de la invención es particularmente apropiado para administrar diferentes presentaciones, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de administración o para valorar las composiciones separadas, una en relación a la otra. Para facilitar el cumplimiento terapéutico, el kit incluye habitualmente instrucciones sobre la manera de administrar el medicamento y puede incluirse también el llamado ayuda-memoria.

### **Posología**

- 10 Para la administración en seres humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención habitualmente varía entre aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 100 mg, en función por supuesto, del modo de administración, con preferencia, entre aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 50 mg y, con mayor preferencia, entre aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 20 mg. Por ejemplo, la administración por vía oral puede requerir una dosis diaria total comprendida entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 20 mg, mientras que para administración intravenosa, la dosis puede requerir solamente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 10 mg. La dosis diaria total podrá administrarse en una única dosis o en varias.

Estas pautas posológicas se basan en un sujeto humano medio, con un peso de aproximadamente 65kg hasta aproximadamente 70kg. El médico podrá determinar fácilmente la dosis adecuada para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, como niños y ancianos.

- 20 Como se discutió anteriormente, un compuesto de la invención posee actividad como agonista de 5-HT<sub>4</sub>. Un agonista de 5-HT<sub>4</sub> de la presente invención puede ser útil combinado con por lo menos un compuesto o agente farmacológicamente activo, en particular en el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Por ejemplo, un agonista de 5-HT<sub>4</sub>, particularmente un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, puede administrarse simultánea, secuencial o separadamente en combinación con uno o más agentes farmacológicamente activos, seleccionados entre:

- 25 (i) antihistamínicos H<sub>2</sub>, por ejemplo, ranitidina, lafutidina, nizatidina, cimetidina, famotidina y roxatidina;
- (ii) inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, tenatoprazol, ilaprazol y lansoprazol;
- 30 (iii) antagonistas de la bomba de ácido, por ejemplo, soraprazán, revaprazán (YH-1885), AZD-0865, CS-526, AU-2064 y YJA-20379-8;
- (iv) mezclas de antiácidos para administración oral, por ejemplo, Maalox<sup>®</sup>, Aludrox<sup>®</sup> y Gaviscon<sup>®</sup>;
- (v) protectores de las mucosas, por ejemplo, polaprezinc, ecabet de sodio, rebamipida, teprenona, cetraxato, sucralfato, clorofilina de cobre y plaunotol;
- (vi) agonistas de GABA<sub>B</sub>, por ejemplo, baclofen y AZD-3355;
- 35 (vii) agonistas de α<sub>2</sub>, por ejemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, moxonidina, tizanidina, guanfacina, guanabenz, talipexol y dexmedetomidina;
- (viii) derivados de la xantina, por ejemplo, teofilina, aminofilina y doxofilina;
- (ix) bloqueadores del canal de calcio, por ejemplo, aranidipina, lacidipina, falodipina, azelnidipina, clinidipina, lomerizina, diltiazem, galopamil, efonidipina, nisoldipina, amlodipina, lercanidipina, bevantolol, nicardipina, isradipina, benidipina, verapamil, nitrendipina, barnidipina, propafenona, manidipina, bepridil, nifedipina, nilvadipina, nimodipina y fasudil;
- 40 (x) agonistas benzodiazepínicos, por ejemplo, diazepam, zaleplon, zolpidem, haloxazolam, clonazepam, prazepam, quazepam, flutazolam, triazolam, lormetazepam, midazolam, tofisopam, clobazam, flunitrazepam y flutoprazepam;
- (xi) análogos de las prostaglandinas, por ejemplo, prostaglandina, misoprostol, treprostinil, esoprostenol, latanoprost, iloprost, beraprost, enprostil, ibudilast y ozagrel;
- 45 (xii) agonistas de la histamina H<sub>3</sub>, por ejemplo, R-α-metilhistamina y bP-294;
- (xiii) agentes antigástricos, por ejemplo, la vacuna anti-gastrin, itriglumida y Z-360;

- (xiv) antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, por ejemplo, dolasetrón, palonosetrón, alosetrón, azasetrón, ramosetrón, mitrazapina, granisetrón, tropisetrón, E-3620, ondansetrón e indisetrón;
- (xv) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, imipramina, amitriptilina, clomipramina, amoxapina y lofepramina;
- (xvi) agonistas de GABA, por ejemplo, gabapentin, topiramato, cinolazepam, clonazepam, progabida, brotizolam, zopiclona, pregabalin y eszopiclona;
- (xvii) analgésicos opioides, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxono, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- (xviii) análogos de la somatostatina, por ejemplo, octreotida, AN-238 y PTR-3173;
- (xix) activadores del canal de cloro, por ejemplo, lubiprostona;
- (xx) inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina, por ejemplo, sertralina, escitalopram, fluoxetina, nefazodona, fluvoxamina, citalopram, milnacipran, paroxetina, venlafaxina, tramadol, sibutramina, duloxetina, desvenlafaxina y dapoxetina;
- (xxi) anticolinérgicos, por ejemplo, dicitlomina e hiosciamina;
- (xxii) laxantes, por ejemplo, Trifyba<sup>®</sup>, Fybogel<sup>®</sup>, Konsil<sup>®</sup>, Isogel<sup>®</sup>, Regulan<sup>®</sup>, Celevac<sup>®</sup> y Normacol<sup>®</sup>;
- (xxiii) productos ricos en fibras, por ejemplo, Metamucil<sup>®</sup>;
- (xxiv) antiespasmódicos, por ejemplo, mebeverina;
- (xxv) antagonistas de la dopamina, por ejemplo, metoclopramida, domperidona y levosulpirida;
- (xxvi) colinérgicos, por ejemplo, neostigmina;
- (xxvii) inhibidores de AChE, por ejemplo, galantamina, metrifonato, rivastigmina, itoprida y donepezil;
- (xxviii) antagonistas de taquicinas (NK), particularmente antagonistas NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, nepadutant, saregutant, talnetant, (aR,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-[1(2R,3S)-2-[(1 R)-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), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S).

#### **Procedimiento para evaluar las actividades biológicas:**

Las afinidades de unión al receptor 5-HT<sub>4</sub> de los compuestos de la invención se determinan mediante los siguientes procedimientos.

#### **Ensayo de fijación a 5-HT<sub>4</sub> humana (1)**

- Se prepararon y cultivaron en el laboratorio células HEK293 transfectadas con 5-HT<sub>4(d)</sub> humana. Se recogieron las células y se suspendieron en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) enriquecido con cóctel inhibidor de la proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y se homogeneizó usando un homogeneizador de mano Politron PT 1200 a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g a 4 °C durante 30 min. El sedimento celular se resuspendió en HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se centrifugó una vez más de la misma manera. El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de HEPES 50 mM (pH 7,4 a 25 °C), se homogeneizó, repartió en alícuotas y guardó a -80 °C hasta el momento de usar. Se usó una alícuota de las fracciones de membrana para determinar la concentración de proteínas usando un kit de proteinograma BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac).

- Para los experimentos de fijación a receptores, se incubaron 25 µl de los compuestos experimentales con 25 µl de [<sup>3</sup>H]-GR113808 (Amersham, 0,2 nM final) y 150 µl de homogeneizado de membrana y soluciones de suspensión de perlas WGA-SPA (Amersham) (10 µg de proteína y 1 mg de SPA perlas/pocillo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó mediante GR113808 1 µM (Tocris) a la concentración final. La incubación se terminó centrifugando a 1000 rpm.

La radioactividad de unión al receptor se cuantificó contando con un contador de placas MicroBeta (Wallac).

- Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron afinidad al receptor 5HT<sub>4</sub>.

**Ensayo de fijación a 5-HT<sub>4</sub> humana (2)**

Se prepararon y cultivaron en el laboratorio células HEK293 transfectadas con 5-HT<sub>4(d)</sub> humana. Se recogieron las células y se suspendieron en Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) enriquecido con cóctel inhibidor de la proteasa (Boehringer, dilución 1:1000) y se homogeneizó usando un homogeneizador de mano Politron PT 1200 a máxima potencia durante 30 segundos en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 40.000 x g a 4 °C durante 10 min. El sedimento celular se resuspendió en Tris 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se centrifugó una vez más de la misma manera. El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de Tris 50 mM (pH 7,4 a 25 °C) que contenía MgCl<sub>2</sub> 10 mM, se homogeneizó, repartió en alícuotas y guardó a -80 °C hasta el momento de usar. Se usó una alícuota de las fracciones con membrana para determinar la concentración de proteínas usando un kit de proteinograma BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVOsx (Wallac).

Para los experimentos de fijación a receptores, se incubaron 50 µl de los compuestos experimentales con 50 µl de [<sup>3</sup>H] 5-HT (Amersham, 8,0 nM final) y 400 µl de homogeneizado de membrana (300 µg de proteína/ tubo) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se determinó mediante GR113808 50 µM (Tocris) a la concentración final. Todas las incubaciones se terminaron mediante filtración rápida al vacío sobre papel de filtro de fibra de vidrio empapado con PEI 0,2 %, usando un recolector BRANDEL, seguido de tres lavados con Tris 50 mM (pH 7,4 a 25 °C). La radioactividad de unión al receptor se cuantificó mediante conteo de centelleo líquido usando un contador Packard LS.

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron afinidad al receptor 5HT<sub>4</sub>.

**Incremento de cAMP inducido por el agonista en células HEK293 transfectadas con 5-HT<sub>4(d)</sub>**

Se prepararon en el laboratorio células HEK293 transfectadas con 5-HT<sub>4(d)</sub> humana. Se cultivaron las células a 37 °C y CO<sub>2</sub> al 5 % en DMEM enriquecido con FCS al 10 %, HEPES 20 mM (pH 7.4), higromicina B 200 µg/ml (Gibco), 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina.

Las células se cultivaron hasta una confluencia del 60-80 %. El día anterior a tratar con compuestos el FCS (Gibco) dializado se sustituyó por normal y se incubaron las células toda la noche.

Los compuestos se colocaron en placas de 96 pocillos (12,5 µl/pocillo). Las células se cosecharon con PBS/EDTA 1 mM, se centrifugaron y lavaron con PBS. Al comienzo del estudio, el sedimento celular se resuspendió en DMEM enriquecido con HEPES 20 mM, pargilina 10 µM (Sigma) y 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM (Sigma) a una concentración de 1,6 x 10<sup>5</sup> células/ml y se dejó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se inició agregando las células a las placas (12,5 µl/pocillo). Después de incubar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se agregó Triton X-100 al 1 % para detener la reacción (25 µl/pocillo) y las placas se dejaron reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección de cAMP (Schering) basada en la fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) se realizó de conformidad con las instrucciones del fabricante. Se usó un contador ARVOsx Multilabel (Wallac) para medir la HTRF (excitación a 320 nm, emisión a 665 nm/620 nm, tiempo de retraso 50 µs, tiempo de intervalo 400 µs). Los datos se analizaron en base al índice de intensidad de fluorescencia de cada pocillo a 620 nm y 665 nm, seguido de cuantificación de cAMP usando una curva cAMP estándar. El incremento en la producción de cAMP arrojado por cada compuesto se normalizó a la cantidad de cAMP producida por serotonina 1000 nM (Sigma).

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron actividad como agonista de 5HT<sub>4</sub>.

**Ensayo funcional de TMM**

La presencia de receptores 5-HT<sub>4</sub> en el esófago de rata y la capacidad para demostrar un agonismo parcial en las preparaciones de TMM están consignadas en la literatura (véase G.S. Baxter et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (1991) 343: 439-446; M. Yukiko et al. JPET (1997) 283: 1000-1008; y J.J. Reeves et al. Br. J. Pharmacol. (1991) 103: 1067-1072). Más específicamente, la actividad agonista parcial se puede medir de conformidad con los siguientes procedimientos.

Se paralizaron y mataron mediante luxación cervical ratas SD macho (Charles River) con un peso entre 250 y 350g. Se disecó el esófago desde el punto inmediatamente proximal al estómago (incluido un trozo de estómago para marcar el extremo distal) hasta el nivel de la tráquea y luego, se le colocó en solución de Krebs fresca.

Se eliminó la capa externa de músculo esquelético arrancándola de la capa de músculo liso subyacente en un solo movimiento usando fórceps (en dirección desde el estómago a la tráquea). El tubo interior de músculo liso que quedó se denominó TMM. Este tubo se recortó hasta 2 cm desde el "extremo estomacal" original y se descartó el resto.

Los TMM se montaron como tubos "abiertos" completos en una orientación longitudinal, en recipientes para baño de órganos de 5 ml llenos con solución de Krebs aireada tibia (32 °C). Los tejidos se colocaron a una tensión inicial de 750mg y se dejó que se equilibraran durante 60 minutos. Los tejidos se retensionaron dos veces a intervalos de 15 minutos durante el período de equilibrado. En este momento, la velocidad del flujo de bombeo se fijó en 2ml/min.

Después del período de equilibrado, se apagó la bomba. Los tejidos se expusieron a carbacol 1  $\mu\text{M}$ , se contrajeron y se dejó que alcanzaran una meseta de contracción estable en 15 minutos. Luego, los tejidos se sometieron a 5-HT 1  $\mu\text{M}$  (esto se hizo para cebar los tejidos). Los tejidos se relajaron bastante rápido en respuesta a la 5-HT (en el correr de 1 minuto). En cuanto se alcanzó la relajación máxima y se tomó una medida, los tejidos se lavaron a la velocidad máxima (66ml/min) durante por lo menos 1 minuto y hasta volver al valor de referencia original (antes del carbacol y 5-HT) (generalmente, el valor de referencia por debajo del valor original tras el equilibrado original). La velocidad de flujo de la bomba se redujo a 2ml/ml y los tejidos se dejaron reposar durante 60 minutos.

Se construyó una curva de concentración acumulada-efecto (CEC) para la 5-HT para el intervalo 0,1 nM a 1  $\mu\text{M}$ , en incrementos de unidad de logaritmo medio (*curva 5-HT 1* para análisis de datos). El tiempo de contacto entre las dosis fue de 3 minutos o hasta llegar a la meseta. Los tejidos respondieron más rápido a medida que se aumentaba la concentración de 5-HT en el baño. Al final de la curva, los tejidos se lavaron (a velocidad máxima) lo antes posible para evitar la desensibilización de los receptores. La velocidad de la bomba se redujo a 2ml/ml y los tejidos se dejaron reposar durante 60 minutos.

Se realizó una segunda CEC, para la 5-HT (para tejidos de control de tiempo), para otro agonista de 5-HT<sub>4</sub> (estándar) o para un compuesto experimental (*curva 2* para análisis de datos). El tiempo de contacto varió para los otros agonistas de 5-HT<sub>4</sub> y los compuestos experimentales y adaptó en función de las respuestas individuales de los tejidos a cada agente en particular. En los tejidos expuestos a un compuesto experimental, se agregó una concentración alta ((1 $\mu\text{M}$ ) de un antagonista de 5-HT<sub>4</sub> (SB 203,186: ácido 1*H*-indol-3-carboxílico, éster de 2-(1-piperidinil)etilo, Tocris) al baño, tras la última concentración del compuesto experimental. Esto se hizo para ver si se podía revertir alguna relajación inducida por el agonista (de haber relajación). El SB 203,186 revirtió la relajación inducida por la 5-HT y restablecer el grado original de tono inducido por carbacol del tejido.

La actividad agonista de los compuestos experimentales se confirmó preincubando los tejidos con antagonista de 5HT<sub>4</sub> estándar 100nM como el SB 203,186. Se agregó SB 203,186 al baño 5 minutos antes de agregar carbacol, antes de la *curva 2*. Los tejidos deben "emparejarse" para analizar los datos, es decir, el compuesto experimental en ausencia de SB 203,186 en un tejido se comparó con el compuesto experimental en presencia de SB 203,186 en un tejido separado. No fue posible realizar una *curva 3*, es decir, *curva 1* para 5-HT, seguida de la *curva 2* para compuesto experimental (-SB 203,186), seguida de la *curva 3* para compuesto experimental (+ SB 203,186).

Todos los compuestos de los Ejemplos mostraron actividad como agonista de 5HT<sub>4</sub>.

#### **Ensayo de fijación a dofetilida humana**

Se prepararon y cultivaron en el laboratorio células HEK293S transfectadas con HERG humana. Las células cosechadas se suspendieron en Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 a 4 °C) y se homogeneizaron usando un homogeneizador Politron PT 1200 de mano a máxima potencia durante 20 seg. en hielo. Los homogeneizados se centrifugaron a 48.000 x g a 4 °C durante 20 min. El sedimento celular se resuspendió, homogeneizó y centrifugó una vez más de la misma manera. El sedimento final se resuspendió en un volumen apropiado de Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM (pH 7,4 a 25 °C), se homogeneizó, repartió en alícuotas y guardó a -80 °C hasta el momento de usar. Se usó una alícuota de las fracciones con membrana para determinar la concentración de proteínas usando un kit de proteinograma BCA (PIERCE) y un lector de placas ARVosx (Wallac).

Se realizaron ensayos de fijación en un volumen total de 200  $\mu\text{l}$  en placas de 96 pocillos. Se incubaron 20  $\mu\text{l}$  de compuestos experimentales con 20  $\mu\text{l}$  de [<sup>3</sup>H]-dofetilida (Amersham, 5 nM final) y 160  $\mu\text{l}$  de homogeneizado de membrana (25  $\mu\text{g}$  de proteína). La unión no específica se determinó mediante dofetilida 10  $\mu\text{M}$  a la concentración final. La incubación se terminó mediante filtración rápida al vacío sobre un filtro Betaplate GF/B empapado al 0,5 % usando un cosechador celular Skatron con Tris-HCl 50 mM, KCl 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 7,4 a 4 °C. Los filtros se secaron, se colocaron en bolsas de muestra y se llenaron con Betaplate Scint. La radioactividad unida al filtro se contó con un contador Wallac Betaplate.

#### **Permeabilidad de Caco-2**

La permeabilidad de Caco-2 se midió de conformidad con el procedimiento descrito en Shiyin Yee, Pharmaceutical Research, 763 (1997).

Se cultivaron células Caco-2 en soportes para filtro (sistema de inserción de placa multipocillo Falcon HTS) durante 14 días. Se eliminó el medio de cultivo de los compartimientos apical y basolateral y las monocapas se preincubaron durante 0,5 horas a 37 °C con 0,3 ml de tampón apical y 1,0 ml de tampón basolateral entibiados, en un baño de agua con agitación a 50 ciclos/min. El tampón apical estaba formado por solución salina balanceada Hank, monohidrato de D-glucosa 25 mM, tampón MES Biological 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM (pH 6,5). El tampón basolateral estaba formado por solución salina balanceada Hank, monohidrato de D-glucosa 25 mM, HEPES tampón Biological 20 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,25 mM y MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM (pH 7,4). Al finalizar la preincubación, se eliminó el medio

y se agregó una solución de compuestos experimentales (10µM) en tampón al compartimiento apical. Los insertos se movieron a pocillos que contenían tampón basolateral fresco a 1 h. La concentración de fármaco en el tampón se midió mediante análisis LC/MS.

- 5 La velocidad de flujo (F, masa/tiempo) se calculó a partir de la curva de aparición acumulativa de sustrato en el lado receptor y el coeficiente de permeabilidad aparente ( $P_{app}$ ) se calculó usando la siguiente ecuación.

$$P_{app} \text{ (cm/sec)} = (F \cdot VD) / (SA \cdot MD)$$

en la cual SA es la superficie para transporte (0,3 cm<sup>2</sup>), VD es el volumen de donante (0,3ml), MD es la cantidad total de fármaco en el lado donante a t = 0. Todos los datos representan la media de 2 insertos. La integridad de la monocapa se determinó mediante transporte de amarillo Lucifer.

#### 10 **Vida media en microsomas de hígado humano (HLM)**

- Los compuestos experimentales (1 µM) se incubaron con MgCl<sub>2</sub> 3,3 mM y HLM (0,78 mg/ml) (HL101) en tampón de fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) a 37 °C en una placa de 96 pocillos. La mezcla de reacción se dividió en dos grupos, un grupo con P450 y un grupo sin P450. Solo se agregó NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P450. Se recogió una alícuota de las muestras del grupo con P450 a los 0, 10, 30 y 60 min, en la cual el minuto 0 es el momento en que se agregó NADPH a la mezcla de reacción del grupo con P<sub>450</sub>. Se recogió una alícuota de las muestras del grupo sin P450 a los minutos-10 y 65. Las alícuotas recogidas se extrajeron con solución de acetonitrilo que contenía un estándar interno. La proteína precipitada se centrifugó a 2000 rpm durante 15 min. La concentración de compuesto en el sobrenadante se midió mediante un sistema LC/MS/MS.

- 20 El valor de vida media se obtuvo graficando el algoritmo natural del valor máximo de la relación de compuestos/estándar interno con respecto al tiempo. La pendiente de la línea que mejor se ajusta a los puntos proporciona la velocidad de metabolismo (k). Esta se convirtió al valor de vida media usando la ecuación siguiente:

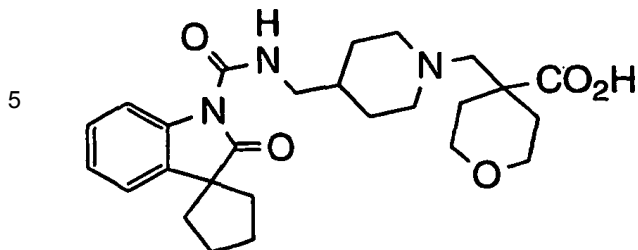
$$\text{Vida media} = \ln 2 / k$$

#### **Ejemplo**

- 25 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no restrictivos en los cuales, a menos que se indique lo contrario: todas las operaciones se realizaron a temperatura ambiente, es decir, entre 18 y 25 °C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura de baño máxima de 60 °C; las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa delgada (TLC) y los tiempos de reacción se proporcionan solo con fines ilustrativos; los puntos de fusión (mp) se indican sin correcciones (el polimorfismo puede proporcionar diferentes puntos de fusión); la estructura y pureza de todos los compuestos aislados se comprobó fehacientemente por lo menos, por una de las siguientes técnicas: TLC (placas de TLC pre-recubiertas con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de Merck o placas de TLC pre-cubiertas con gel de NH<sub>2</sub> (un gel de sílice recubierto por amina) F<sub>254s</sub> de Merck), espectrometría de masa, resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de absorción infrarroja (IR) o microanálisis. Los rendimientos se proporcionan solo a efectos ilustrativos. La preparación con una columna de intercambio catiónico se llevó a cabo usando un cartucho SCX (Varian BondElute), preacondicionada con metanol.
- 30 La cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo usando gel de sílice 60 de Merck (63-200 µm), gel de sílice Wako 300HG (40-60 µm), gel Fuji Silisia NH (un gel de sílice recubierto con amina) (30-50 µm), Biotage KP-SIL (32-63 µm) o Biotage AMINOSILICA (un gel de sílice recubierto con amina) (40-75 µm) La TLC preparativa se llevó a cabo usando placas de TLC pre-recubiertas con gel de sílice 60 F<sub>254</sub> de Merck (0,5 ó 1,0 mm de espesor). Los datos de espectrometría de masa de baja resolución (EI) se obtuvieron usando un espectrómetro de masa Integrity (Waters). Los datos de espectrometría de masa de baja resolución (ESI) se obtuvieron en un ZMD™ y ZQ™ (Waters) y espectrómetro de masa. Los datos de NRM se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270), 300 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA300) o 600 MHz (espectrómetro Bruker AVANCE 600) usando cloroformo deuterado (99,8 % D) o dimetilsulfóxido (99,9 % D) como disolvente salvo que se indique lo contrario, en relación a tetrametilsilano (TMS) como estándar interno, en partes por millón (ppm); se usaron las abreviaturas convencionales: s = singulete; d = doblete; t = triplete; q = cuarteto; quint = quinteto; m = multiplete; br = amplio, etc.
- 35 El espectro IR se midió en un espectrofotómetro infrarrojo por transformadas de Fourier (Shimazu FTIR-8300). El patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) se determinó usando un difractómetro Rigaku RINT-TTR equipado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro 2θ-θ, ranuras de divergencia de haz, un monocromador secundario y un contador de centelleo. La muestra se preparó para su análisis empacando el polvo en un receptáculo para muestras de aluminio. La muestra se rotó a 60.00rpm y se escaneó a 4°/min a temperatura ambiente con radiación Cu-ka. Los símbolos químicos tienen el significado habitual: ; bp (punto de ebullición), mp (punto de fusión), L (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (moles), mmol (milimoles), eq. (equivalente(s)), quant. (rendimiento cuantitativo).
- 50

## Ejemplo 1:

Ácido 4-[[4-((2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il) carbonil] amino)metil] piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



## Etapa 1. 4-Cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo

10 A una suspensión agitada de NaH (17,7 g, 0,443 mol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se agregó por goteo a una solución de cianoacetato de terc-butilo (25,0 g, 0,177 mol) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a 0 °C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se agregó bis(2-bromoetil)éter (49,3 g, 0,177 mol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 24 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se lavó con agua (100ml). Los componentes volátiles se eliminaron mediante evaporación y el residuo se precipitó con una mezcla de acetato de etilo-tolueno (1:2, 500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó tres veces con agua (500 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El sólido se lavó con hexano, se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 19,0 g (57 %) del compuesto del título como un cristal blanco.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,96 (2 H, dt, J=3,9 Hz, 12,3 Hz), 3,73 (2 H, dt, J=2,6 Hz, 12,3 Hz), 2,20-1,94 (4 H, m), 1,52 (9 H, s).

## 20 Etapa 2. 4-(Aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-cianotetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo (18,95 g, 0,0897 mol, etapa 1 del Ejemplo 1) y Raney Ni (1,00 g) en metanol (200 ml) se hidrogenó (3 atm) a temperatura ambiente durante 12h. Posteriormente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 16,01 g (83 %) del compuesto del título como un jarabe amarillo.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,86 (2 H, dt, J=4,1 Hz, 11,4 Hz), 3,48 (2 H, dt, J=2,5 Hz, 11,5 Hz), 2,75 (2 H, s), 2,03 (2 H, br d, J=10,7 Hz), 1,55-1,35 (13 H, m, que incluye 9 H, s, 1,49 ppm).

## Etapa 3. 4-[[4-Oxopiperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo

30 A una mezcla en reflujo de 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo (8,00 g, 0,0372 mol, etapa 2 del Ejemplo 1) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,51 g, 0,0372 mol) en etanol-H<sub>2</sub>O (2:1, 240 ml) se agregó por goteo yoduro de 1-etil-1-metil-4-oxopiperidinio (12,0 g, 0,0445 mol, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4324) en etanol-H<sub>2</sub>O (2:1, 150 ml) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se vertió en NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (200 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml x 3). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1 a 2:1) para dar 10,77 g (98 %) del compuesto del título como un jarabe incoloro.

35 MS (ESI) m/z: 298 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,84 (2 H, br d, J=11,4 Hz), 3,50 (2 H, dt, J= 2,0 Hz, 11,7 Hz), 2,85 (4 H, t, J=5,9 Hz), 2,61 (2 H, s), 2,39 (4 H, t, J=6,1 Hz), 2,05 (2 H, d, J=11,5 Hz), 1,75-1,45 (11 H, m, que incluye 9 H, s, 1,49 ppm).

## Etapa 4. 4-[[4-Cianopiperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo

40 A una solución agitada de 4-[[4-oxopiperidin-1-il]metil]tetra hidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo (8,77 g, 0,0295 mol, etapa 3 del Ejemplo 3) en 1,2-dimetoxietano (250 ml) se agregó p-toluenosulfonilmetilisocianuro (11,51 g, 0,0590 mol), etanol (3,96 ml, 0,0678 mol) y t-butóxido de potasio (11,58 g, 0,1032, mol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (200 ml) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml x 3). Los extractos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1) para dar 5,76 g (63 %) del compuesto del título como un jarabe amarillo.

45 MS (ESI) m/z: 309 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,81 (2 H, dt, J=3,1 Hz, 11,0 Hz), 3,48 (2 H, dt, J=2,1 Hz, 11,7 Hz), 2,76-2,64 (2 H, m), 2,64-2,52 (1 H, m), 2,50-2,35 (4 H, m, que incluye 2 H, s, 2,46 ppm), 1,98 (2 H, br d, J=11,9 Hz), 1,92-1,70 (4 H, m), 1,65-1,40



(11 H, m, que incluye 9 H, s, 1,47 ppm).

**Etapas 5. 4-[[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo**

Una mezcla de 4-[[4-(4-cianopiperidin-1-il)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo (5,76 g, 0,0187 mol, etapa 4 del Ejemplo 1) y Raney Ni (3,00 g) en metanol (100 ml) se hidrogenó (3 atm) a temperatura ambiente durante 12 h. Posteriormente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 5,72 g (98 %) del compuesto del título como un jarabe amarillo.

MS (ESI) m/z: 313 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,80 (2 H, dt, J=3,1 Hz, 11,5 Hz), 3,49 (2 H, dt, J=2,1 Hz, 12,2 Hz), 2,80 (2 H, br d, J= 11,5 Hz), 2,58-2,40 (4 H, m, que incluye 2 H, s, 2,43 ppm), 2,15 (2 H, br t, J=7,3 Hz), 1,98 (2 H, br d, J=13,7 Hz), 1,70-1,40 (16 H, m, que incluye 9 H, s, 1,47 ppm), 1,30-1,10 (2 H, m).

**Etapas 6. 4-[[[2'-(2'-Oxo-espiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H)-il]carbonil] amino} metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo**

A una solución agitada de espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (600 mg, 3,2 mmol, Howard, Harry R. et al., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 143) y trietilamina (972 mg, 9,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se agregó 4-nitrocloroformato (677 mg, 3,4 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Posteriormente, se agregó una solución de 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,2 mmol, etapa 5 del Ejemplo 1) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Posteriormente, se agregó NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (20 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml x 3), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón amarillento. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de aminopropil-gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (11:1) para dar 1,3 g (75 %) del compuesto del título como un aceite amarillo transparente.

MS (ESI) m/z: 526 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (1 H, br s), 8,23 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,41-7,10 (3 H, m), 3,83-3,75 (2 H, m), 3,52-3,47 (2 H, m), 3,29-3,20 (2 H, m), 2,83-2,75 (2 H, m), 2,44 (2 H, s), 2,25-1,20 (28 H, m).

**Etapas 7. Ácido 4-[[4-[[[2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il]carbonil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico**

A una solución de 4-[[4-[[[2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il]carbonil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 4,38 mmol, etapa 6 del Ejemplo 1) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 ml), se agregó ácido trifluoroacético (18 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para dar un aceite amarillo, se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (80 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un jarabe, que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (15:1) para dar 2,1 g (cuant.) del compuesto del título como un sólido blanco. La recristalización a partir de acetato de etilo/n-heptano proporcionó un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 470 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 146,3 °C

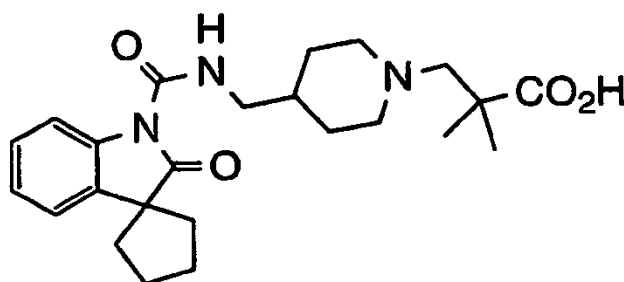
IR (KBr) ν: 2943, 2864, 1733, 1558, 1465, 1352, 1151, 1109, 759 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (1 H, br s), 8,21 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,30-7,15 (3 H, m), 3,95-3,72 (4 H, m), 3,40-3,25 (2 H, m), 3,20-3,06 (2 H, m), 2,65-2,45 (4 H, m), 2,25-1,85 (13 H, m), 1,60-1,40 (4 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0,25 H<sub>2</sub>O: C, 65,87; H, 7,55; N, 8,86. Encontrado: C, 65,58; H, 7,39; N, 8,86.

**Ejemplo 2:**

**Ácido 2-dimetil-3-[4-[[[2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H)-il] carbonil]amino} metil] piperidin-1-il]propanoico**



**Etapa 1. 4-(((2'-Oxo-espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

Rf=0,2 (hexano/acetato de etilo (8/1))

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=9 Hz), 7,31-7,10 (3 H, m), 4,20-4,05 (2 H, m), 3,35-3,25 (2 H, m), 2,80-2,60 (2 H, m), 2,25-1,80 (9 H, m), 1,80-1,65 (2 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,30-1,10 (2 H, m).

**Etapa 2. 2'-Oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-carboxamida**

Se disolvió 4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil) amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,8 mmol, etapa 1 del Ejemplo 2) en HCl al 10 % en metanol (20 ml) y la mezcla se agitó durante 7 h a temperatura ambiente. Se concentró para dar un aceite incoloro, que se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol/NH<sub>4</sub>OH (12/1/0,1) para dar 570 mg (cuant.) del compuesto del título como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z: 328 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (1 H, br s), 8,24 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,31-7,10 (3 H, m), 3,32-3,25 (2 H, m), 3,15-3,09 (2 H, m), 2,67-2,60 (2 H, m), 2,30-1,60 (12 H, m), 1,32-1,10 (2 H, m).

**Etapa 3. 2,2-Dimetil-3-[4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil)amino)metil] piperidin-1-il]propanoato de metilo**

A una solución agitada de 2'-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-carboxamida (480 mg, 1,5 mmol, etapa 2 del Ejemplo 2) y 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metilo (248 mg, 1,7 mmol, Kim, Hwa-Ok et al., Synth.Comm., 1997, 27, 2505) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se agregó en una porción a triacetoxiborohidruro de sodio (623 mg, 2,9 mmol) temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Se agregó a la mezcla NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (10 ml), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml x 2), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de aminopropilo-gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (9:1) para dar 150 mg (23 %) del compuesto del título como un aceite transparente incoloro.

MS (ESI) m/z: 442 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,72 (1 H, br s), 8,24 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,31-7,10 (3 H, m), 3,65 (3H, s), 3,27-3,20 (2 H, m), 2,85-2,75 (2 H, m), 2,46 (2 H, s), 2,23-1,90 (11 H, m), 1,70-1,60 (2 H, m), 1,35-1,28 (2 H, m), 1,15 (6 H, s).

**Etapa 4. Ácido 2,2-dimetil-3-[4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'M-il)carbonil)amino)metil] piperidin-1-il]propanoico**

A una solución agitada de 2,2-dimetil-3-[4-(((2'-oxoespiro [ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propanoato de metilo (170 mg, 0,38 mmol, etapa 3 del Ejemplo 2) en ácido acético(2 ml) se agregó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (113 mg) en agua (2 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 36 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente NaHCO<sub>3</sub> sólido (500 mg). La mezcla resultante se concentró para dar un sólido blanco. Se agregó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) al sólido, se agitó durante 10 min y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (14:1) para dar 130 mg (80 %) del compuesto del título como un sólido blanco. La recristalización a partir de acetato de etilo/éter dietílico proporcionó un polvo blanco.

MS (ESI) m/z: 427 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 189,1 °C

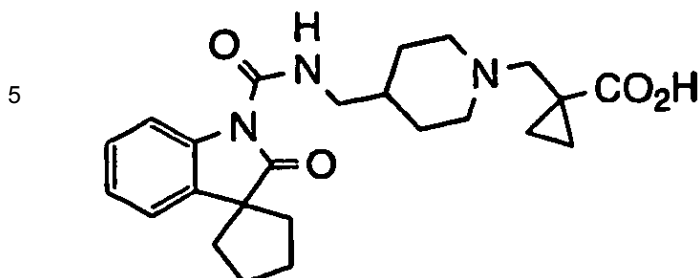
IR (KBr) ν: 2950, 1732, 1600, 1537, 1475, 1348, 1321, 1280, 1153, 964, 873, 758 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (1 H, br s), 8,21 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,35-7,10 (3 H, m), 3,36-3,20 (2 H, m), 3,20-3,10 (2 H, m), 2,56 (2 H, s), 2,54-2,40 (2 H, m), 2,30-1,60 (11 H, m), 1,58-1,35 (2 H, m), 1,24 (6 H, s). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.3H<sub>2</sub>O: C, 66,58; H, 7,82; N, 9,71. Encontrado: C, 66,33; H, 7,72; N, 9,51.

**Ejemplo 3:**

**Ácido 1-[[4-[[[(2'-oxoespiro [ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico**

**Etapa 1. 1-(yodometil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo**

A una solución agitada de diisopropilamina (7,7 ml, 0,055 mol) en tetrahidrofurano (80 ml) se agregó lentamente n-butil litio (1,59 M en ciclohexano, 34 ml, 0,055 mol) a -70 °C y la mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C. La mezcla se enfrió hasta -78 °C, se agregó por goteo ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (6,5 g, 0,046 mol, Kohlrausch et al., Z. Elektrochem. Angew.Phys. Chem., 1937, 70, 392) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. Posteriormente, se agregó por goteo diyodometano (4,0 ml, 0,050 mol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (80 ml) a la solución y esta se extrajo con éter dietílico (50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/dietil éter (40:1) para dar 1,9 g del compuesto del título como un producto bruto. El producto bruto se usó sin purificación adicional.

Rf: 0,3 (hexano/ éter dietílico (40:1))

**Etapa 2. 1-[[4-[[[(Terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo**

Una mezcla de 1-(yodometil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (1,9 g 6,7 mmol, etapa 1 del Ejemplo 3), (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,8 ml, 34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (25 ml) se calentó a 120 °C durante 20 h. Después de se enfrió a temperatura ambiente, se agregó agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo/totueno (1:2, 60 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (10:1) para dar 560 mg (11 %) del compuesto del título un aceite transparente marrón.

MS (ESI) m/z: 369 (M+H)<sup>+</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,60 (1 H, br), 3,08-2,82 (4 H, m), 2,59 (2 H, s), 2,10-1,90 (2 H, m), 1,75-1,55 (4 H, m), 1,50-1,05 (23 H, m).

**Etapa 3. Ácido 1-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico**

Se disolvió 1-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (211 mg, 0,57 mmol, etapa 2 del Ejemplo 3) en HCl al 10 % en dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La suspensión marrón resultante se concentró para dar 150 mg (cuant.) del compuesto del título como un sólido marrón pálido. Esto se usó sin purificación adicional.

MS (ESI) m/z: 211 (M-H)<sup>-</sup>.

**Etapa 4. Ácido 1[[4-[[[(2'-oxoespiro [ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclopropanocarboxílico**

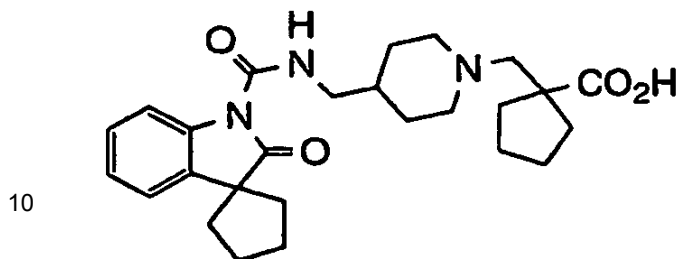
El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de ácido 1-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil] ciclopropanocarboxílico (etapa 3 del Ejemplo 3). La purificación se realizó mediante columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (18:1 ~ 10:1) para dar 130 mg (53 %) del compuesto del título como un sólido blanco. El sólido se trituró con hexano/dietil éter y recogió por filtración para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 426 (M+H)<sup>+</sup>.  
 Punto de fusión: 186,5 °C.  
 IR (KBr) v: 3300, 2960, 2908, 1743, 1697, 1542, 1463, 1348, 1267, 1161, 1143, 1105, 779 cm<sup>-1</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,81 (1 H, br s), 8,21 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,32-7,14 (3 H, m), 3,43-3,15 (4 H, m), 2,59 (2 H, s),

2,30-1,60 (17 H, m), 0,65-0,56 (2 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.  
Anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 67,74; H, 7,34; N, 9,88. Encontrado: C, 67,45; H, 7,36; N, 9,80.

#### Ejemplo 4:

5 **Ácido 1-[[4-[[[(2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'-(2'H)-il]carbonil]amino} metil]piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico**



#### Etapa 1. 1-(Yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3 a partir de ciclopentanocarboxilato de metilo.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,73 (3 H, s), 3,42 (2 H, s), 2,30-2,15 (2 H, m), 1,80-1,55 (6 H, m).

#### Etapa 2. 1-[[4-[[[(Terc-butoxicarbonil]amino]metil]piperidina-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 3 a partir de 1-(yodometil)ciclopentanocarboxilato de metilo.

MS (ESI) m/z: 355(M+H)<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,58 (1 H, br s), 3,66 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J=6,3 Hz), 2,77 (2 H, br d, J=11,5 Hz), 2,55 (2 H, s), 1,70-1,50 (9 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,25-1,08 (2 H, m).

#### Etapa 3. 1-[[4-(Aminometil]piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo

Una solución de 1-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil]amino]metil] piperidina-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo (1,16 g, 3,27 mmol, etapa 2 del Ejemplo 4) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (100 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (100 ml) cinco veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar 0,831 g (100 %) de compuesto del título como un jarabe amarillo.

MS (ESI) m/z: 255 (M+H)<sup>+</sup>.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,66 (3 H, s), 2,78 (2 H, d, J=11,5 Hz), 2,62-2,50 (4 H, m), 2,15-1,98 (4 H, m), 1,80-1,40 (9 H, m), 1,30-1,05 (2 H, m).

#### Etapa 4. 1-[[4-[[[(2'-Oxo-espiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'-(2'H)-il]carbonil]amino} metil] piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 1-[[4-(aminometil]piperidin-1-il]metil] ciclopentanocarboxilato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 4). MS (ESI) m/z: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,34-7,10 (3 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,28-3,20 (2 H, m), 2,82-2,75 (2 H, m), 2,56 (2 H, s), 2,25-1,40 (21 H, m), 1,38-1,12 (2 H, m).

#### Etapa 5. Ácido 1-[[4-[[[(2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'-(2'H)-il]carbonil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]ciclopentanocarboxílico

40 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 1-[[4-[[[(2'-oxoespiro [ciclopentano-1, 3'-indol]-1'-(2'H)-il]carbonil] amino} metil] piperidin-1-il]metil] ciclopentanocarboxilato de metilo (etapa 4 del Ejemplo 4).

MS (ESI) m/z: 454 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 188,1 °C.

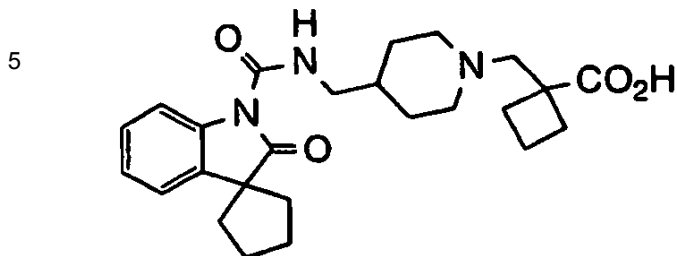
45 18 (KBr) v: 3301, 2935, 2869, 1730, 1602, 1531, 1469, 1278, 1147, 758 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (1 H, br s), 8,21 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,32-7,14 (3 H, m), 3,31 (2 H, t, J=5,4 Hz), 3,23-3,12 (2 H, m), 2,67 (2 H, s), 2,50-2,32 (2 H, m), 2,31-1,56 (17 H, m), 1,55-1,32 (4 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0,5H<sub>2</sub>O: C, 67,51; H, 7,84; N, 9,08. Encontrado: C, 67,17; H, 7,83; N, 8,85.

**Ejemplo 5:**

**Ácido** 1-[[4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico



10 **Etapla 1. 1-[[4-[[[(Terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo**

A una mezcla agitada de (piperidin-4-ilmetil)carbamato (12,8 g, 60 mmol) y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (2,13 g, 15 mmol, Davis, Charles R.; Swenson, Dale C.; Burton, Donald J., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 6843) en tetrahidrofurano (50 ml) se agregó ácido acético (8,6 ml, 150 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30min, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (12,7 g, 60 mmol) a la mezcla. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) para dar 4,25 g (83 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 341 (M+H)<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,69 (3 H, s), 2,96 (2 H, t, J=6,2 Hz), 2,75 (2 H, d, J=11,4 Hz), 2,67 (2 H, s), 2,37-2,46 (2 H, m), 1,78-2,05 (6 H, m), 1,45-1,65 (2 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,09-1,21 (2 H, m).

20 **Etapla 2. 1-[[4-(Aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 4 a partir de 1-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 5).

MS (ESI) m/z: 241 (M+H)<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,67 (3 H, s), 2,72-2,78 (2 H, m), 2,66 (2 H, s), 2,54 (2 H, d, J=6,2 Hz), 2,34-2,47 (2 H, m), 1,79-2,04 (8 H, m), 1,54-1,64 (2 H, m), 1,05-1,35 (3 H, m).

30 **Etapla 3. 1-[[4-[[[(2'-Oxo-espiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil] amino} metil] piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 1-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 2 del Ejemplo 5).

MS (ESI) m/z: 454 (M+H)<sup>+</sup>.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1H, br s), 8,23 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,35-7,10 (3 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,27-3,21 (2 H, m), 2,88-2,70 (2 H, m), 2,68 (2 H, s), 2,49-2,35 (2 H, m), 2,28-2,15 (2 H, m), 2,14-1,75 (13 H, m), 1,70-1,62 (2 H, m), 1,34-1,15 (2 H, m).

**Etapla 4. Ácido 1-[[4-[[[(2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil] amino} metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 1-[[4-[[[(2'-oxoespiro [ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil]amino} metil] piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 5).

MS (ESI) m/z: 440 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 171,0 °C.

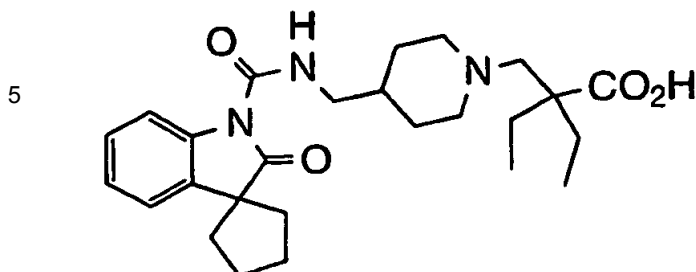
IR (KBr) v: 3303, 2937, 2868, 1728, 1537, 1461, 1280, 1226, 1145, 765, 750 cm<sup>-1</sup>

45 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (1 H, br s), 8,20 (1 H, d, J=8,0 Hz), 7,32-7,12 (3 H, m), 3,30 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,14-3,00 (2 H, m), 2,77 (2 H, s), 2,60-2,46 (2 H, m), 2,45-1,70 (17 H, m), 1,54-1,35 (2 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H

Anal. calc. para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0,5H<sub>2</sub>O: C, 66,94; H, 7,64; N, 9,37. Encontrado: C, 66,95; H, 7,75; N, 9,32.

**Ejemplo 6:**

**Ácido 2-etil-2-[[4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]butanoico**

**Etapas 1. 2-[[4-[[4-((Terc-butoxicarbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-2-etilbutanoato de metilo**

10 El compuesto del título se preparó con un método similar al que se muestra en la etapa 1 del Ejemplo 5 usando 2-etil-2-formilbutanoato de metilo (Okano, K.; Morimoto, T.; Sekiya, M. Journal de la Chemical Society, Chemical Communications, 1985, 3, 119)

MS (ESI) m/z: 357 (M+H)<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,62-4,48 (1 H, br), 3,65 (3 H, s), 3,01-2,93 (2 H, m), 2,73-2,65 (2 H, m), 2,46 (2 H, s), 2,13-2,02 (2 H, m), 1,73-1,50 (6 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,28-1,10 (3 H, m), 0,76 (6 H, t, J=7,5 Hz).

**Etapas 2. 2-[[4-(Aminometil]piperidin-1-il]metil]-2-etilbutanoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 4 a partir de 2-[[4-[[4-((terc-butoxicarbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]-2-etilbutanoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 6).

MS (ESI) m/z: 459 (M+H)<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,92-8,86 (1 H, m), 8,28-8,23 (1 H, m), 7,20-7,12 (3 H, m), 4,77-4,61 (1 H, m), 3,65 (3 H, s), 3,27 (2 H, t, J=6,4 Hz), 2,75-2,66 (2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,16-2,05 (2 H, m), 1,72-1,49 (10 H, m), 1,38-1,21 (5 H, m), 0,76 (6 H, d, J=7,5 Hz).

**Etapas 3. 2-Etil-2-[[4-(((2'-oxoespiro [ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil] amino) metil] piperidin-1-il]metil]butanoato de metilo**

25 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 2-[[4-(aminometil]piperidin-1-il]metil]-2-etilbutanoato de metilo (etapa 2 del Ejemplo 6).

MS (ESI) m/z: 470 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,72 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,30-7,13 (3 H, m), 3,65 (3 H, s), 3,24 (2 H, t, J=5,4 Hz), 2,75-2,69 (2 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,30-1,50 (20 H, m), 1,35-1,20 (2 H, m), 0,76 (3 H, t, J=6,0 Hz).

**Etapas 4. Ácido 2-etil-2-[[4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]butanoico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 2-etil-2-[[4-[[4-((2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]butanoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 6).

35 MS (ESI) m/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>.

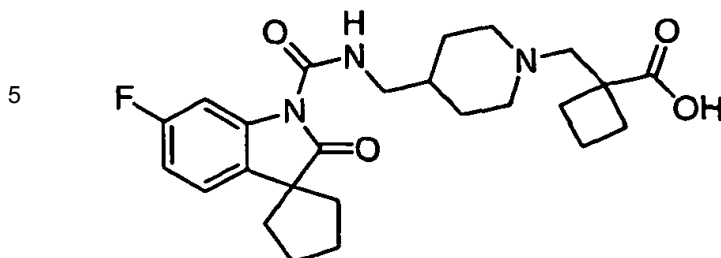
IR (KBr) ν: 3323, 2937, 1732, 1596, 1539, 1463, 1348, 1147, 746 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (1 H, br s), 8,22 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,35-7,15 (3 H, m), 3,31 (2 H, t, J=6,0 Hz), 3,18-3,05 (2 H, m), 2,61 (2 H, s), 2,57-2,40 (2 H, m), 2,30-1,25 (17 H, m), 0,88 (6 H, t, J=9,0 Hz). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0,4H<sub>2</sub>O: C, 67,48; H, 8,23; N, 9,08. Encontrado: C, 67,87; H, 8,13; N, 8,95.

**Ejemplo 7:**

**Ácido 1-[[4-[[[(6'-fluoro-2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'M-il) carbonil]amino] metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**

**Etapa 1. 1-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]methy]ciclobutanocarboxilato de etilo**

10 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 8 a partir de [ciclobutilidano(etoxi)metoxi](trimetil)silano (Kuo. Y-N. et al., J. Chem. Soc. D., 1971, 136). MS (ESI) m/z: 355 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,55 (1 H, br), 4,17 (2 H, q, J=7,1 Hz), 2,96 (2 H, t, J=6,3 Hz), 2,76 (2 H, d, J=11,4 Hz), 2,48-2,33 (2 H, m), 2,05-1,80 (6 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,25 (3 H, q, J=7,1 Hz), 1,40-1,05 (7 H, m).

**15 Etapa 2. Ácido 1-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**

Una mezcla de 1-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il] metil] ciclobutanocarboxilato de etilo (4,2 g, 11,9 mmol, etapa 1 del Ejemplo 7), NaOH 2N (18 ml) y etanol (12 ml) se calentó a 50 °C durante 4 h. La solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se agregó HCl 2N (ca 19 ml) hasta que el pH de la mezcla fue aproximadamente 5-6. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/i-propanol (3:1, 30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtraron. El filtrado se concentró para dar 3,8 g (98 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,08 (1 H, m), 3,20-3,10 (2 H, m), 3,08-2,99 (2 H, m), 2,91(2 H, s), 2,60-2,38 (4 H, m), 2,35-2,16 (2 H, m), 2,05-1,76 (6 H, m), 1,65 (1 H, m), 1,44 (9 H, s)

**Etapa 3. 4-Metilbencenosulfonato del ácido 1-[[4-(aminometil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**

25 En un recipiente de tres picos de fondo redondo de 500 ml bajo N<sub>2</sub>, se agitó una mezcla de ácido 1-[[4-[[[(terc-butoxicarbonil)amino]metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico (30 g, 92 mmol, etapa 2 del Ejemplo 7) en tetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. A esta suspensión se agregó una solución de monohidrato del ácido p-toluensulfónico (52,4 g, 276 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) a temperatura ambiente. Se agitó a esta temperatura durante 10 min. La solución resultante se calentó bajo condiciones de reflujo durante 3 h.

30 Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó muy lentamente trietilamina (28,1 ml, 202 mmol) durante 1 h con agregado de cuentas. Se formó un precipitado blanco durante la adición de la trietilamina. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se filtró y el sólido que se obtuvo se lavó con tetrahidrofurano (100 ml x 2), se secó a 50 °C durante 5 h para dar 35 g (96 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

35 Punto de fusión: 210 °C

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 7,40 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 7,07 (2 H, d, J = 7,2 Hz), 3,28-3,00 (4 H, m), 2,80-2,57 (4 H, m), 2,09 (3 H, s), 2,18-1,97 (2 H, m), 1,85-1,58 (8 H, m), 1,36-1,12 (2 H, m)

**Etapa 4. Ácido 1-[[4-[[[(6'-fluoro-2'-oxoespiro [ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H-il)carbonil]amino] metil]piperidin-1-il] metil]ciclobutanocarboxílico**

40 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6'-fluoro-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-2'(1'H)-ona (Joensson, N et al., Acta Chem. Scand. Ser. B, 1974, 28, 225) y 4-metilbenceno sulfonato del ácido 1-[[4-(aminometil]piperidina-1-il] metil]ciclobutanocarboxílico (etapa 3 del Ejemplo 7).

MS (ESI) m/z: 458 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Punto de fusión: 150,3 °C

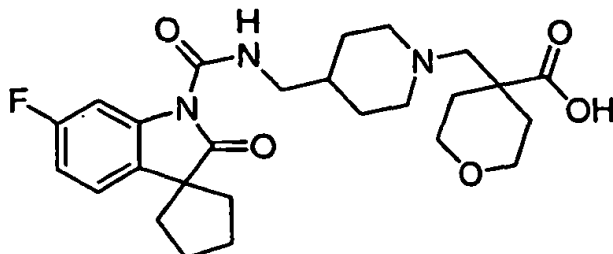
IR (KBr) v: 3305, 2935, 1735, 1602, 1492, 1440, 1357, 1296, 1228, 1157, 1095, 869 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,73 (1 H, br s), 8,01 (1 H, dd, J=5,4, 8,1 Hz), 6,92-6,83 (1 H, m), 3,30 (2 H, t, J=5,4 Hz), 3,15-3,03 (2 H, m), 2,78 (3 H, s); 2,64-2,50 (2 H, m), 2,45-1,70 (16 H, m), 1,55-1,36 (2 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>-H.

Anal. calc. para  $C_{25}H_{32}FN_3O_4 \cdot 0,4 H_2O$ : C, 64,61; H, 7,11; N, 9,01. Encontrado: C, 64,31; H, 7,11; N, 9,05.

### Ejemplo 8:

**Ácido 4-[[4-[[[6'-fluoro-2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'-(2'H)-il]carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico**



#### Etapa 1. [[1-(Etoximetil)piperidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo

A una solución agitada de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (7,0 g, 33 mmol) en etanol (19 ml), se agregaron paraformaldehído (1,2 g, 39 mmol) y  $K_2CO_3$  (5,4 g, 39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con etanol (50 ml). Los componentes volátiles se eliminaron mediante evaporación para dar 8,9 g (cuant.) del compuesto del título como un polvo blanco.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,60 (1 H, br s), 4,07 (2 H, s), 3,49 (2 H, q,  $J=7,1$  Hz), 3,08-2,83 (4 H, m), 2,50-2,36 (2 H, m), 1,75-1,60 (2 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,52-1,35 (1 H, m), 1,19 (3 H, t,  $J=7,1$  Hz), 1,31-1,12 (2 H, m).

#### Etapa 2. [Metoxi(tetrahidro-4H-piran-4-ilidano)metoxi](trimetil)silano

A una solución agitada de diisopropilamina (1,6 g, 0,016 mol) en tetrahydrofurano (4 ml) se agregó por goteo *n*-butillitio (1,59 M en hexano, 9,2 ml, 0,014 mol) a 0 °C bajo nitrógeno y se agitó durante 20 min. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió hasta -40 °C, se agregó tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,9 g, 0,013 mol) y cloruro de trimetilsililo (2,0 ml, 0,015 mol) en tetrahydrofurano (1 ml) y la mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 3h. Los componentes volátiles se eliminaron mediante evaporación y el residuo se filtró a través de una almohadilla de celite mientras se lavaba con hexano. El filtrado se secó al vacío para dar 2,9 g (cuant.) del compuesto del título como un aceite amarillo transparente.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3,64-3,59 (4 H, m), 3,52 (3 H, s), 2,24 (2 H, t,  $J=5,2$  Hz), 2,15 (2 H, t,  $J=5,3$  Hz), 0,22 (9 H, s).

#### Etapa 3. 4-[[4-[[[Terc-butoxicarbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

A una solución agitada de [[1-(etoximetil)piperidin-4-il]metil] carbamato de terc-butilo (4 g, 14 mmol, etapa 1 del Ejemplo 8) y [metoxi(tetrahidro-4H-piran-4-ilidano)metoxi](trimetil)silano (2,9 g, 13 mmol, etapa 2 del Ejemplo 8) en  $CH_2Cl_2$  (30 ml) se agregó por goteo trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,24 ml, 1,3 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml), se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (30 ml x 2) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. La eliminación del solvente proporcionó un residuo, que se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar 6,3 g (64 %) del compuesto del título como un aceite transparente incoloro.

MS (ESI)  $m/z$ : 371 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,57 (1 H, br s), 3,84-3,78 (2 H, m), 3,70 (3 H, s), 3,49-3,41 (2 H, m), 2,99-2,95 (2 H, m), 2,73-2,68 (2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,19-2,11 (2 H, m), 2,06-2,01 (2 H, m), 1,61-1,51 (5 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,24-1,11 (2 H, m).

#### Etapa 4. Ácido 4-[[4-[[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico

A una solución de 4-[[4-[[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (6,47 g, 17,5 mmol, etapa 3 del Ejemplo 8) en metanol (32 ml), se agregó NaOH 5N ac. (10 ml) a temperatura ambiente (exotérmica). La solución resultante se agitó a 60 °C durante 7 h, posteriormente se enfrió hasta 5-10 °C en un baño helado. A esta solución, se agregó HCl 5 N ac. (10 ml) y la solución resultante (el valor del pH era aproximadamente 6) se concentró. Al residuo se agregó 2-propanol (80 ml). Esta solución se concentró. Al residuo, se agregó 2-propanol (80 ml) y esto se concentró nuevamente. El residuo se diluyó con etanol (80 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esto se filtró a través de una almohadilla de celite (5,0 g) para eliminar el NaCl. La almohadilla de celite se lavó con etanol (20 ml) y los filtrados combinados se concentraron. Al residuo se



agregó CH<sub>3</sub>CN (40 ml) y se concentró. Durante este procedimiento se observó la formación de un precipitado blanco. Al residuo, se agregó CH<sub>3</sub>CN (40 ml) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esta mezcla se filtró, el sólido que se obtuvo se lavó con CH<sub>3</sub>CN (10 ml) y se secó bajo presión reducida para dar 4,1 g (65 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

5 Punto de fusión: 129 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,66 (1 H, m), 3,93-3,82 (3 H, m), 3,15-2,99 (4 H, m), 2,58 (2 H, s), 2,58-2,45 (2 H, m), 1,98-1,76 (4 H, m), 1,55-1,35 (6 H, m), 1,44 (9 H, s).

**Etapa 5. 4-Metilbencenosulfonato del ácido 4-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil] tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico**

10 En un recipiente de tres picos de 200 ml bajo N<sub>2</sub>, se colocó ácido 4-[[4-((terc-butoxi carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (10 g, 28 mmol, etapa 4 del Ejemplo 8) y se vertió una solución de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (16g, 84 mmol) en i-propanol (150 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 7 h bajo N<sub>2</sub> y se agregó por goteo lentamente trietilamina (8,6 ml, 62 mmol) durante un periodo de 2 hr con agregado de cuentas. Se formó un precipitado blanco durante la adición de la trietilamina. La suspensión blanca resultante se agitó a 60 °C durante 3 h, at 50 °C durante 5 h y a temperatura ambiente durante 10 h. La suspensión se filtró y el sólido que se obtuvo se lavó con i-propanol (100 ml), se secó 50 °C durante 5 h para dar 10,5 g (87 %) del compuesto del título como un polvo blanco.

Punto de fusión: 247 °C

15 <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ: 7,54 (2 H, d, J = 7,4 Hz), 7,22 (2 H, J = 7,4 Hz), 3,80-3,65 (2 H, m), 3,55-3,40 (4 H, m), 3,20-2,75 (6 H, m), 2,24 (3 H, s), 1,90-1,80 (6 H, m), 1,55-1,35 (4 H, m)

**Etapa 6. Ácido 4-[[4-[[[(6'-fluoro-2'-oxoespiro ciclopentano-1,3'-indo]-1'(2'H)-il]carbonil]amino}metil]piperidin-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6'-fluoroespiro[ciclopentano-1 ,3'-indol]-2'(1'H)-ona (Joensson, N et al., Acta Chem. Scand. Ser. B, 1974, 28, 225) y 4-metilbencenosulfonato del ácido 4-[[4-(amino metil)piperidina-1-il]metil]tetrahidro-2H-piran-4-c arboxílico (etapa 5 del Ejemplo 8).

MS (ESI) m/z: 488 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 161,3 °C

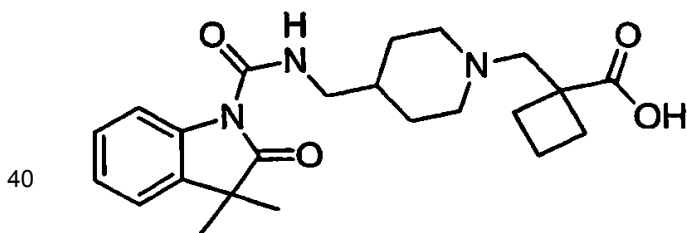
IR (KBr) v: 3315, 2943, 2869, 1733, 1604, 1541, 1473, 1359, 1298, 1228, 1157, 1099, 867 cm<sup>-1</sup>

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,16-7,11 (1 H, m), 6,90-6,84 (1 H, m), 3,90-3,75 (4 H, m), 3,31 (2 H, t, J=6,0 Hz), 3,18-3,06 (2 H, m), 2,65-2,45 (4 H, m), 2,25-1,75 (13 H, m), 1,58-1,40 (4 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>·0,4 H<sub>2</sub>O: C, 63,12; H, 7,09; N, 8,49. Encontrado: C, 62,83; H, 7,09; N, 8,45.

**Ejemplo 9:**

35 **Ácido 1-[[4-[[[3,3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-indol-1-il]carbonil] amino} metil] piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**



45 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (Robertson, David W et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1832) y 1-[[4-(aminometil)piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico ácido 4-metilbencenosulfonato (etapa 3 del Ejemplo 7).

MS (ESI) m/z: 414 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 170,9 °C

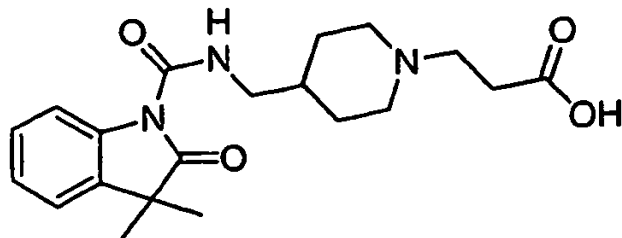
IR (KBr) v: 3440, 3296, 2933, 1735, 1705, 1608, 1541, 1382, 1346, 1271, 1159, 966, 773 cm<sup>-1</sup>

50 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,35-7,18 (2 H, m), 3,31 (2 H, t, J=5,4 Hz), 3,12-3,01 (2 H, m), 2,78 (2 H, s), 2,61-2,48 (2 H, m), 2,45-2,25 (3 H, m), 2,00-1,75 (6 H, m), 1,44 (3 H, s), 1,55-1,40 (6 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0,4H<sub>2</sub>O: C, 65,66; H, 7,62; N, 9,99. Encontrado: C, 65,82; H, 7,64; N, 9,89.

**Ejemplo 10:****Ácido 3-[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propanoico**

5

**Etapa 1. 3-(4-(((Terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il]propanoato de etilo**

Una mezcla de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (3,0 g, 14mmol) y acrilato de etilo (1,7 g, 17 mmol) en etanol (30 ml) se sometió a reflujo durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la solución para dar un aceite incoloro transparente. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (14:1) para dar 4,0 g (91 %) del compuesto del título como un aceite incoloro transparente.

MS (ESI) m/z: 315 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,61 (1 H, br s), 4,13 (2 H, q, J=8,1 Hz), 3,01 (2 H, t, J=5,4 Hz), 2,98-2,80 (2 H, m), 2,05-1,90 (2 H, m), 1,70-1,60 (2 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,25 (3 H, t, J=8,1 Hz), 1,55-1,20 (4 H, m).

**Etapa 2. 3-[4-(((3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino) metil] piperidin-1-il]propanoato de etilo**

A una solución agitada de 3-(4-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)piperidin-1-il]propanoato de etilo (500 mg, 1,6 mmol, etapa 1 del Ejemplo 10) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), ácido trifluoroacético (1,2 ml, 16 mmol) se agregó y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla, se disolvió el aceite residual en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml), se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (5 g) y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar 3-[4-(aminometil)piperidin-1-il]propanoato de etilo como un aceite amarillo claro. La reacción de unión posterior se realizó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (Robertson, David W et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1832) y 3-[4-(aminometil)piperidin-1-il] propanoato de etilo.

MS (ESI) m/z: 428 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,73 (1 H, br s), 8,25 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,34-7,10 (2 H, m), 4,13 (2 H, q, J=8,1 Hz), 3,29 (2 H, t, J=5,4 Hz), 2,98-2,85 (2 H, m), 2,69 (2 H, t, J=8,1 Hz), 2,49 (2 H, t, J=8,1 Hz), 2,05-1,95 (2 H, m), 1,81-1,70 (2 H, m), 1,50-1,20 (13 H, m).

**Etapa 3. Ácido 3-[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propanoico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 3-[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]propanoato de etilo (etapa 2 del Ejemplo 10).

MS (ESI) m/z: 374 (M+H)<sup>+</sup>.IR (KBr) v: 3315, 1733, 1606, 1541, 1460, 1379, 1344, 1269, 1163, 958, 769 cm<sup>-1</sup>

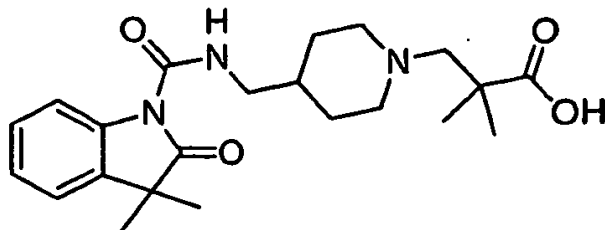
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,79 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,40-7,15 (3 H, m), 3,40-3,24 (2 H, m), 3,20-3,18 (2H, m), 2,85-2,73 (2 H, m), 2,39-2,21 (2 H, m), 2,00-1,75 (3 H, m), 1,55-1,30 (10 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·1,OH<sub>2</sub>O·0,5MeOH·0,2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 58,57; H, 7,46; N, 9,90. Encontrado: C, 58,94; H, 7,16; N, 9,81.

**Ejemplo 11:**

**Ácido 3-[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

5



**Etapa 1. 4-(((3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

10

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 3,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (Robertson, David W et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1832) y 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

MS (ESI) m/z: 402 (M+H)<sup>+</sup>.

15

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,76 (1 H, br s), 8,24 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,34-7,15 (3 H, m), 4,25-4,03 (2 H, m), 3,36-3,23 (2 H, m), 2,79-2,60 (2 H, m), 1,85-1,69 (2 H, m), 1,55-1,36 (16 H, m), 1,30-1,10 (2 H, m).

**Etapa 2. 3,3-Dimetil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)indolina-1-carboxamida**

20

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1 del Ejemplo 11).

MS (ESI) m/z: 302 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,74 (1 H, br s), 8,25 (2 H, d, J=8,1 Hz), 7,34-7,15 (3 H, m), 3,29 (2 H, t, J=5,4 Hz), 3,15-3,05 (2 H, m), 2,67-2,55 (2 H, m), 1,80-1,74 (2 H, m), 1,43 (6 H, s), 1,28-1,18 (2 H, m). No se observó señal de NH (piperidina).

25

**Etapa 3. 3-[4-(((3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il) carbonil]amino) metil) piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2 a partir de 3,3-dimetil-2-oxo-*N*-(piperidin-4-ilmetil)indolina-1-carboxamida (etapa 2 del Ejemplo 11).

MS (ESI) m/z: 416 (M+H)<sup>+</sup>.

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,70 (1 H, br s), 8,25 (1 H, d, J=6,0 Hz), 7,33-7,15 (3 H, m), 3,65 (3 H, s), 3,25 (2 H, t, J=6,0 Hz), 2,84-2,72 (2 H, m), 2,46 (2 H, s), 2,23-2,10 (3 H, m), 1,73-1,54 (2 H, m), 1,43 (6 H, m), 1,38-1,24 (2 H, m), 1,15 (6 H, s).

**Etapa 4. Ácido 3-[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

35

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 3-[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 11).

MS (ESI) m/z: 402 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 164,5 °C

40

IR (KBr) v: 3402, 3317, 2943, 2858, 1616, 1596, 1541, 1498, 1307, 1263, 1105, 985 cm<sup>-1</sup>

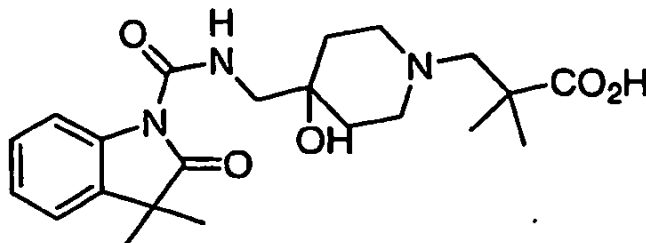
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,78 (1 H, br s), 8,24 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,34-7,18 (3 H, m), 3,32 (2 H, t, J=6,0 Hz), 3,24-3,06 (2 H, m), 2,60-2,38 (4 H, m), 1,97-1,65 (3 H, m), 1,60-1,28 (8 H, m), 1,24 (6 H, s). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,81; H, 7,78; N, 10,47. Encontrado: C, 65,56; H, 7,83; N, 10,36.

**Ejemplo 12:**

**Ácido 3-[4-({[(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino}metil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

5

**Etapa 1. *N*-[(1-Bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxamida**

10 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 3,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (Robertson, David W et al., J. Med. Chem., 1986, 29, 1832) y 4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol (Somanathan, R. et al., Synth. Commun., 1994, 24, 1483)

MS (ESI) m/z: 408 (M+H)<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,93 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,35-7,16 (8 H, m), 5,30 (2 H, s), 3,54 (2 H, s), 3,45 (2 H, d, J=5,4 Hz), 2,70-2,56 (2 H, m), 2,46-2,33 (2 H, m), 2,27 (1 H, s), 1,80-1,67 (2 H, m), 1,43 (6 H, m).

**Etapa 2. *N*-[(4-Hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxamida**

20 Una mezcla de *N*-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxamida (280 mg, 0,68 mmol, etapa 1 del Ejemplo 12) e hidróxido de paladio (80 mg, 20 p % Pd sobre carbono) en HCl al 10 % en metanol se agitó bajo atmósfera de H<sub>2</sub> durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró para dar un aceite amarillo claro. El residuo se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol/NH<sub>4</sub>OH (10:1:0,2) para dar 73 mg (34 %) del compuesto del título como un aceite amarillo transparente.

MS (ESI) m/z: 318 (M+H)<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,95 (1 H, br s), 8,25-8,16 (1H, m), 7,35-7,12 (3 H, m), 3:51-3,40 (4 H, m), 3,05-2,80 (4 H, m), 1,75-1,55 (2 H, m), 1,44 (6 H, s).

**Etapa 3. 3-[4-({[(3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino}metil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

30 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2 a partir de *N*-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxamida (etapa 2 del Ejemplo 12).

Rf: 0,25 (aminopropilo-gel de sílice; hexano/acetato de etilo (2/1))

MS (ESI) m/z: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

**Etapa 4. Ácido 3-[4-({[(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino}metil)-4-hidroxipiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

35 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 3-[4-({[(3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 12).

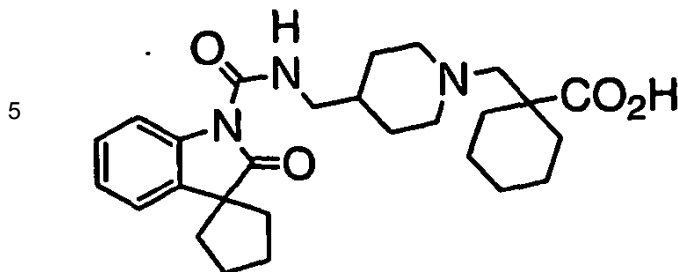
MS (ESI) m/z: 418 (M+H)<sup>+</sup>.

40 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,01 (1 H, br s), 8,20 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,33-7,15 (3 H, m), 3,50-3,45 (2 H, m), 3,00-2,85 (4 H, m), 2,65-2,55 (2 H, m), 1,81-1,45 (4 H, m), 1,45 (6 H, s), 1,25 (6 H, s). No se observaron señales de OH y CO<sub>2</sub>H.

HRMS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> calc. para C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> 418,2342, encontrado 418,2356

**Ejemplo 13:**

**Ácido 1-{4-(((2'-oxoespiro [ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H-il)carbonil] amino) metil) piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxílico**

**Etapas 1. 1-H4-HC terc-butoxicarbonil)amino]metil}piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxilato de metilo**

10 El compuesto del título se preparó con un método similar al que se muestra en la etapa 3 del Ejemplo 8 usando [ciclohexilidano(metoxi)metoxi](trimetil)silano (Hannaby, Malcolm et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1989, 303) MS (ESI) m/z: 369 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,56 (1 H, br s), 3,66 (3 H, s), 2,97 (2 H, t, J=6,1 Hz), 2,71 (2 H, br d, J=11,7 Hz), 2,43 (2 H, s), 2,11 (2 H, br t, J=11,5 Hz), 2,03 (2 H, br d, J=11,4 Hz), 1,65-1,10 (22 H, m).

**Etapas 2. 1-(((2'-Oxo-espiro [ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-il) carbonil] amino) metil) piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxilato de metilo**

15 El compuesto del título se preparó con un método similar al que se muestra en la etapa 2 del Ejemplo 10 a partir de 1-1(4-(((terc-butoxicarbonil)amino]metil)piperidin-1-il) metil}ciclohexanocarboxilato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 13). MS (ESI) m/z: 482 (M+H)<sup>+</sup>.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,71 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,34-7,15 (3 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,24 (2 H, t, J=6,0 Hz), 2,80-2,68 (2 H, m), 2,44 (2 H, s), 2,25-1,15 (25 H, m).

**Etapas 3. Ácido 1-[4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H)-il) carbonil]amino)metil) piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxílico**

25 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 1-[4-(((2'-oxoespiro[ciclopentano-1, 3'-indol]-1'(2'H)-il)carbonil] amino) metil)piperidin-1-il]metil}ciclohexanocarboxilato de metilo (etapa 2 del Ejemplo 13).

MS (ESI) m/z: 468 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 160,4 °C

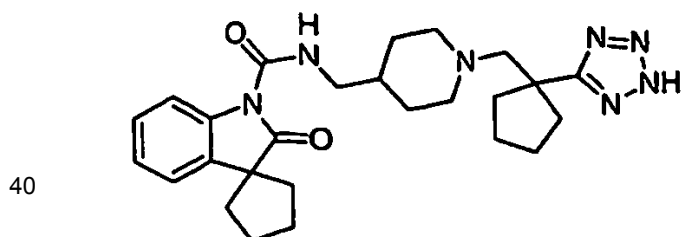
IR (KBr) ν: 3300, 2923, 2862, 1728, 1600, 1552, 1469, 1346, 1265, 1222, 1143, 752 cm<sup>-1</sup>

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,80 (1 H, br s), 8,21 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,32-7,13 (3 H, m), 3,30 (2 H, t, J=6,0 Hz), 3,16-3,03 (2 H, m), 2,60 (2 H, s), 2,55-2,40 (2 H, m), 2,27-1,26 (23 H, m). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0,8H<sub>2</sub>O: C, 67,28; H, 8,07; N, 8,72. Encontrado: C, 67,46; H, 8,05; N, 8,66.

**Ejemplo 14:**

35 **2'-Oxo-N-[[1-[[1-(1H-tetrazol-5-il)ciclopentil]metil]piperidin-4-il]metil]espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1(2'H)-carboxamida**



**Etapa 1. Éster etílico del ácido  $\alpha$ -ciclopentiltetrazol-5-acético**

A una solución agitada de éster etílico del ácido 1-ciano-1-ciclopentanocarboxílico (6,19 g, 37,0 mmol, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 369-374) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregó  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{SnN}_3$  (12,3 g, 37,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 15 h y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregó HCl 4 M en 1,4-dioxano (50 ml) y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se lavó dos veces con hexano para dar producto bruto del compuesto del título como un aceite amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 2. Éster etílico del ácido 2-bencil- $\alpha$ -ciclopentil-2H-tetrazol-5-acético.**

A una mezcla agitada de éster etílico del ácido  $\alpha$ -ciclopentiltetrazol-5-acético (etapa 1 del Ejemplo 14) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,3 g, 89,0 mmol) en acetona (200 ml) se agregó bromuro de bencilo (4,84 ml, 40,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 14 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1) para dar 2,95 g (27 % en 2 etapas) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 301 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,23 (5 H, m), 5,73 (2 H, s), 4,11 (2 H, q, J = 7,1 Hz), 2,55-2,35 (4 H, m), 1,88-1,56 (4 H, m), 1,12 (3 H, t, J = 7,1 Hz).

**Etapa 3. 2-Bencil- $\alpha$ -ciclopentil-2H-tetrazol-5-acetaldehído**

A una mezcla agitada de éster etílico del ácido 2-bencil- $\alpha$ -ciclopentil-2H-tetrazol-5-acético (2,92 g, 9,72 mmol, etapa 2 del Ejemplo 14) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) a -78 °C se agregó hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 22,5 ml, 22,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 5 h. A la mezcla se agregaron HCl 2 M acuoso (50 ml) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (10:1) para dar 862 mg (35 %) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 257 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,71 (1 H, s), 7:50-7,30 (5 H, m), 5,74 (2 H, s), 2,45-2,18 (4 H, m), 1,85-1,66 (4 H, m).

**Etapa 4. {[1-(2-(2-Bencil-tetrazol)-2-ciclopentilmetil)piperidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo**

A una solución agitada de 2-bencil- $\alpha$ -ciclopentil-2H-tetrazol-5-acetaldehído (850 mg, 3,32 mmol, etapa 3 del Ejemplo 14) y (piperidin-4-ilmetil)carbamato de terc-butilo (7,11 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se agregaron  $\text{NaBH}(\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3)_3$  (3,52 g, 16,6 mmol) y ácido acético (1,03 g, 16,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 13 h y se concentró bajo presión reducida. Al residuo agitado se agregaron  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) para dar 1,19 g (79 %) del compuesto del título.

MS (ESI) m/z: 455 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,23 (5 H, m), 5,72 (2 H, s), 4,67 (1 H, br t), 2,88 (2 H, m), 2,66 (2 H, br s), 2,48 (2 H, m), 2,24 (2 H, m), 1,93 (2 H, m), 1,83 (2 H, m), 1,78-1,48 (4 H, m), 1,43 (9 H, s), 1,37 (2 H, m), 1,23 (1 H, m), 0,94 (2 H, m).

**Etapa 5. ({1-[1-(2-Bencil)-2H-tetrazol-5-ciclopentil]piperidin-4-il]metil)amina**

Una mezcla de {[1-(2-(2-bencil-tetrazol)-2-ciclopentil) piperidin-4-il]metil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,34 mmol, etapa 4 del Ejemplo 14) y HCl al 10 % en metanol (10 ml) se agitó durante 3 h a 60 °C y la mezcla se concentró para dar un aceite amarillo. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (12:1:0,1) para dar 115 mg (cuant.) del compuesto del título como un sólido amarillo transparente.

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,25 (5 H, m), 5,73 (2 H, s), 2,67 (2 H, s), 2,60-2,40 (4 H, m), 2,35-2,16 (2 H, m), 2,05-1,78 (4 H, m), 1,75-1,34 (6 H, m), 1,20-0,85 (3H, m).

**Etapa 6. N-([1-[1-(2-Bencil-2H-tetrazol-5-il)ciclopentil]metil]piperidin-4-il)metil]-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de ({1-[1-(2-bencil-2H-tetrazol-5-il)ciclopentil]piperidin-4-il]metil)amina (etapa 5 del Ejemplo 14). MS (ESI) m/z: 568 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (1 H, br s), 8,23 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,40-7,15 (3 H, m), 5,73 (2 H, s), 3,15 (2 H, t, J=6,0 Hz), 2,67 (2 H, s), 2,54-2,44 (2 H, m), 2,26-2,11 (4 H, m), 2,10-1,76 (10 H, m), 1,70-0,90 (14 H, m).

**Etapla 7. 2'-Oxo-N-[(1-[(1-(2H-tetrazol-5-il)ciclopentil]metil]piperidin-4-il)metil]espiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-carboxamida**

Una mezcla de N-[(1-[(1-(2-bencil-2H tetrazol-5-il)ciclopentil]metil] piperidin-4-il)metil]-2'-oxoespiro[ciclopentano-1,3'-indol]-1'(2'H)-carboxamida (120 mg, 0,21 mmol, etapa 6 del Ejemplo 14) e hidróxido de paladio (20 mg, 20 p % paladio sobre carbono) en metanol (10 ml) se agitó durante 8 h bajo una atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con metanol y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro transparente.

5 El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol (16:1) para dar 80 mg (80 %) del compuesto del título como un sólido blanco. El sólido se trituró con acetato de etilo/hexano y recogió por filtración para dar 72 mg (72 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z: 478 (M+H)<sup>+</sup>.

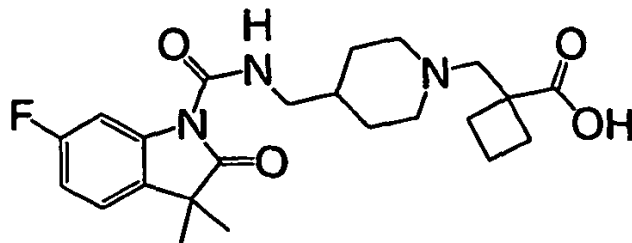
IR (KBr) v: 3417, 2958, 1732, 1703, 1548, 1465, 1282, 1161, 769 cm<sup>-1</sup>

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (1 H, br s), 8,22 (1 H, d, J=9,0 Hz), 7,34-7,12 (3 H, m), 3,40-3,27 (2 H, m), 3,16-3,05 (2 H, m), 2,45-2,31 (2 H, m), 3,00-1,65 (21 H, m), 1,58-1,41 (2 H, m). No se observó señal de tetrazol-H.

Anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·1,0 H<sub>2</sub>O: C, 63,01; H, 7,52; N, 19,78. Encontrado: C, 62,90; H, 7,35; N, 19,40.

**Ejemplo 15:**

15 **Ácido 1-[4-([(6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**



20

**Etapla 1. 2-(4-Fluoro-2-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo**

A una mezcla agitada de (4-fluoro-2-nitrofenil)acetato de metilo (3,0 g, 0,014 mol, Quallich, George J et al., Synthesis, 1993, 351), yoduro de metilo (2 ml, 0,032 mol) y 18-corona-6 (925 mg, 3,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (75 ml) se trató en porciones con NaH (1,28 g, 0,032 mol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Esto se inactivó mediante la adición de agua. La capa acuosa se extrajo con dietiléter (25 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:20 a 1:4) para dar 2,52 g (75 %) del compuesto del título como un aceite.

30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,67 (1 H, dd, J=8,3, 2,9 Hz), 7,59 (1 H, dd, J=8,9, 5,4 Hz), 7,39-7,29 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 1,66 (6 H, s).

**Etapla 2. 6-Fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona**

Una mezcla de 2-(4-fluoro-2-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo (2,53 g, 0,010 mol, etapa 1 del Ejemplo 15) y polvo de hierro (2,34 g, 0,042 mol) en ácido acético (30 ml) se agitó a 100 °C durante 5,5 h. La mezcla de reacción se lavó con metanol y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:6 a 1:4) para dar 1,67 g (89 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 MS (ESI) m/z: 180 (M+H)<sup>+</sup>, 178 (M-H)<sup>-</sup>.  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,84 (1 H, br s), 7,12 (1 H, dd, J=8,1, 5,3 Hz), 6,73 (1 H, ddd, J=9,2, 8,1, 2,4 Hz), 6,65 (1 H, dd, J=8,8, 2,4 Hz), 1,39 (6 H, s).

**Etapla 3. Ácido 1-[4-([(6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**

45 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (etapa 2 del Ejemplo 15) y 4-metilbencenosulfonato del ácido 1-[4-(aminometil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico (etapa 3 del Ejemplo 7).

MS (ESI) m/z: 432 (M+H)<sup>+</sup>.

Punto de fusión: 193 °C.

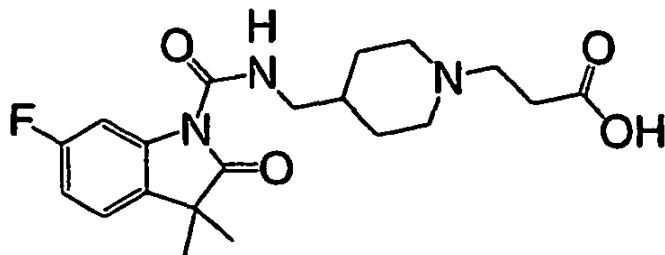
IR (KBr)  $\nu$ : 3300, 2934, 1740, 1605, 1547, 1477, 1385, 1352, 1304, 1236, 1151  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,71 (1 H, t,  $J=5,9$  Hz), 8,03 (1 H, dd,  $J=10,2, 2,5$  Hz), 7,15 (1 H, dd,  $J=8,2, 5,4$  Hz), 6,94-6,84 (1 H, m), 3,31 (2 H, t,  $J=5,9$  Hz), 3,13-3,00 (2 H, m), 2,78 (2 H, s), 2,61-2,44 (2 H, m), 2,44-2,24 (3 H, m), 2,01-1,80 (5 H, m), 1,82-1,65 (1 H, m), 1,54-1,42 (2 H, m), 1,42 (6 H, s). No se observó señal de  $\text{CO}_2\text{H}$ .

Anal. calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ -0,7  $\text{H}_2\text{O}$ : C, 62,20; H, 7,13; N, 9,46. Encontrado: C, 61,85; H, 7,14; N, 9,34.

#### Ejemplo 16:

**Ácido 3-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il) carbonil]amino) metil) piperidin-1-il]propanoico**



**Etapa 1. 3-[4-(((6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]propanoato de etilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (etapa 2 en el Ejemplo 15) y 3-[4-(aminometil)piperidin-1-il]propanoato de etilo (etapa 2 en el Ejemplo 10).

MS (ESI)  $m/z$ : 420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,67 (1 H, br s), 8,05 (1 H, dd,  $J=10,2, 2,6$  Hz), 7,14 (1 H, dd,  $J=7,7, 5,4$  Hz), 6,93-6,84 (1 H, m), 4,14 (2 H, dd,  $J=14,3, 7,2$  Hz), 3,29 (2 H, t,  $J=6,2$  Hz), 2,96-2,86 (2 H, m), 2,70 (2 H, t,  $J=7,5$  Hz), 2,50 (2 H, t,  $J=7,5$  Hz), 2,06-1,93 (2 H, m), 1,82-1,65 (2 H, m), 1,43-1,28 (2 H, m), 1,42 (6 H, s), 1,27 (3 H, t,  $J=14,3$  Hz). No se observó señal de CH.

**Etapa 2. Ácido 3-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]propanoico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 3-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]propanoato de etilo (etapa 1 del Ejemplo 16).

MS (ESI)  $m/z$ : 392 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

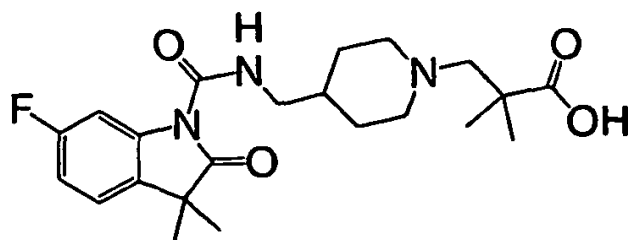
IR (KBr)  $\nu$ : 3317, 2972, 2937, 1728, 1603, 1545, 1493, 1385, 1354, 1304, 1273, 1155, 1111, 1072  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,72 (1 H, br s), 8,03 (1 H, dd,  $J=10,5, 2,5$  Hz), 7,15 (1 H, dd,  $J=8,5, 5,4$  Hz), 8,89 (1 H, dt,  $J=8,5, 2,5$  Hz), 3,23 (2 H, t,  $J=6,3$  Hz), 3,25-3,12 (2 H, m), 2,79 (2 H, t,  $J=6,3$  Hz), 2,53 (2 H, t,  $J=6,3$  Hz), 2,38-2,24 (2 H, m), 1,99-1,86 (2 H, m), 1,90-1,70 (1 H, m), 1,56-1,35 (2 H, m), 1,43 (6 H, s). No se observó señal de  $\text{CO}_2\text{H}$ .

HRMS (ESI)  $m/z$  calc. para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}_4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 392,1986, encontrado 392,1993.

#### Ejemplo 17:

**Ácido 3-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**





**Etapa 1. 4-(((6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il) carbonil] amino} metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (etapa 2 del Ejemplo 15) y 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (1 H, t, J=5,5 Hz), 8,04 (1 H, dd, J=10,2, 2,4 Hz), 7,15 (1 H, dd, J=8,3, 5,5 Hz), 6,92-6,84 (1 H, m), 4,24-4,03 (2 H, m), 3,34-3,24 (2 H, m), 2,78-2,60 (2 H, m), 1,80-1,64 (3 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,29-1,10 (2 H, m).

**Etapa 2. 6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)indolina-1-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1 del Ejemplo 17).

MS (ESI) m/z: 320 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,68 (1 H, br s), 8,05 (1 H, dd, J=10,3, 2,4 Hz), 7,15 (1 H, dd, J=8,3, 5,5 Hz), 6,93-6,83 (1 H, m), 3,29 (2 H, t, J=6,0 Hz), 3,25-3,08 (2 H, m), 2,65 (2 H, dt, J=12,2, 2,3 Hz), 1,89-1,65 (3 H, m), 1,42 (6 H, s), 1,40-1,15 (2 H, m).

**Etapa 3. 3-[4-(((6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2 a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)indolina-1-carboxamida (etapa 2 del Ejemplo 17).

MS (ESI) m/z: 434 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,63 (1 H, br s), 8,05 (1 H, dd, J=10,4, 2,5 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=8,3, 5,5 Hz), 6,92-6,83 (1 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,25 (2 H, t, J=6,3 Hz), 2,83-2,73 (2 H, m), 2,47 (2 H, s), 2,16 (2 H, dt, J=11,6, 2,0 Hz), 1,71-1,56 (2 H, m), 1,56-1,44 (1 H, m), 1,42 (6 H, s), 1,36-1,22 (2 H, m), 1,15 (6 H, s).

**Etapa 4. Ácido 3-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 3-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 17).

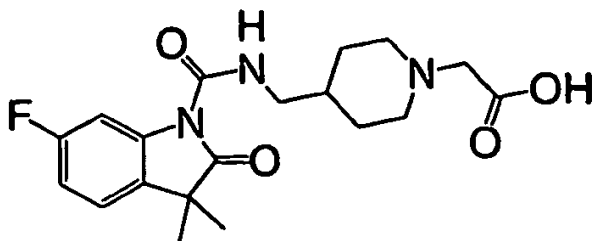
Punto de fusión: 134 °C.

MS (ESI) m/z: 420 (M+H)<sup>+</sup>

IR (KBr) ν: 3319, 2974, 2930, 1736, 1605, 1545, 1497, 1439, 1350, 1302, 1275, 1231, 1153 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 8,55 (1 H, t, J=6,1 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=10,6, 2,6 Hz), 7,48 (1 H, dd, J=8,3, 5,8 Hz), 7,03 (1 H, ddd, J=9,4, 8,3, 2,6 Hz), 3,18 (2 H, t, J=6,1 Hz), 2,91-2,80 (2 H, m), 2,45 (2 H, s), 2,24-2,12 (2 H, m), 1,67-1,56 (2 H, m), 1,60-1,45 (1 H, m), 1,36 (6 H, s), 1,28-1,10 (2 H, s), 1,06 (6 H, s). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 62,99; H, 7,21; N, 10,02. Encontrado: C, 62,66; H, 7,27; N, 9,90.

**Ejemplo 18:****Ácido [4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]-acético****Etapa 1. [4-(((6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-il]acetato de terc-butilo**

Una solución de 6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-N-(piperidin-4-ilmetil)indolina-1-carboxamida (200 mg, 0,63 mmol, etapa 2 en el Ejemplo 17) y trietilamina (114 μL, 0,82 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 0 °C y se agregó lentamente bromoacetato de terc-butilo (111 μL, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y a 35 °C durante 4 h. Se agregaron trietilamina (17 μL, 0,12 mmol) y bromoacetato de terc-butilo (18 μL, 0,12 mmol) adicionales. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de

sodio a la solución sat. resultante. Esto se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de aminopropilo-gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:10 a 1:6) para dar 203 mg (74 %) del compuesto del título.

5 MS (ESI)  $m/z$ : 434 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1 H, t, J=6,1 Hz), 8,05 (1 H, dd, J=10,4, 2,5 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=8,3, 5,6 Hz), 6,87 (1 H, dt, J=8,7, 2,5 Hz), 3,30 (2 H, t, J=6,1 Hz), 3,11 (2 H, s), 3,02-2,92 (2 H, m), 2,16 (2 H, dt, J=11,6, 2,3 Hz), 1,80-1,69 (2 H, m), 1,54-1,33 (3H, m), 1,46 (9 H, s), 1,42 (6 H, s).

10 **Etapa 2. Ácido [4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]acético**

Una mezcla de [4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]acetato de terc-butilo (200 mg, 0,46 mmol, etapa 1 del Ejemplo 18) y ácido trifluoroacético (106 μL, 1,38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se neutralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio (116 mg) y se concentró. El producto deseado se disolvió con solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol=8/1 y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre TLC preparativa eluyendo con metanol/diclorometano (1:7) para dar 115 mg (66 %) como una goma blanca.

15

MS (ESI)  $m/z$ : 378 (M+H)<sup>+</sup>.

IR (KBr) ν: 3315, 2937, 2872, 1732, 1686, 1638, 1543, 1497, 1408, 1304, 1275, 1304, 1205, 1130 cm<sup>-1</sup>.

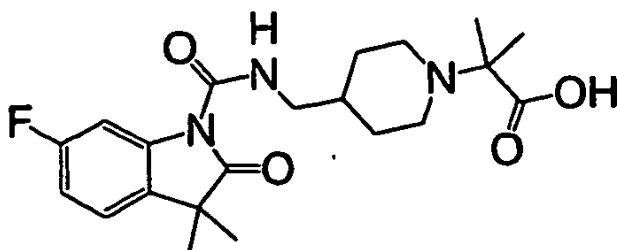
20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,69 (1 H, t, J=5,9 Hz), 7,96 (1 H, dd, J=10,3, 2,4 Hz), 7,11 (1 H, dd, J=8,5, 5,6 Hz), 6,83 (1 H, dt, J=8,5, 2,4 Hz), 3,75-3,54 (3 H, br), 3,37-3,23 (2 H, br), 2,90-2,64 (2 H, br), 2,55-1,53 (6 H, br), 1,38 (6 H, s). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

HRMS (ESI)  $m/z$  calc. para C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 378,1829, encontrado 378,1816.

**Ejemplo 19.**

25 **Ácido 2-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]-2-metilpropanoico**



30

**Etapa 1. 2-Metil-2-(4-oxopiperidin-1-il)propanoato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 1 a partir de 2-metilalaninato de terc-butilo.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,95-2,85 (4 H, m), 2,48-2,40 (4 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,35 (6 H, s).

35 **Etapa 2. 2-(4-Cianopiperidin-1-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 1 a partir de 2-metil-2-(4-oxopiperidin-1-il)propanoato de terc-butilo (etapa 1 del Ejemplo 19).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,93-2,76 (2 H, m), 2,68-2,45 (3 H, m), 2,00-1,75 (4 H, m), 1,47 (9 H, s), 1,27 (6 H, s).

**Etapa 3. 2-[4-(Aminometil)piperidin-1-il]-2-metilpropanoato de terc-butilo**

40 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 5 del Ejemplo 1 a partir de 2-(4-cianopiperidin-1-il)-2-metilpropanoato de terc-butilo (etapa 2 del Ejemplo 19).

MS (ESI)  $m/z$ : 257 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,07-2,96 (2 H, m), 2,56 (2 H, d, J=5,9 Hz), 2,25-2,13 (2 H, m), 1,80-1,65 (3 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,27 (6 H, s), 1,30-1,10 (2 H, m). No se observó señal de NH<sub>2</sub>.

45 **Etapa 4. 2-[4-(((6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-indol-1-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-il]-2-metilpropanoato de terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (etapa 2 del Ejemplo 15) y 2-[4-(aminometil)piperidin-1-il]-2-metilpropanoato de terc-butilo (etapa 3 del Ejemplo 19).

MS (ESI) m/z: 462 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,65 (1 H, br s), 8,05 (1 H, dd, J=10,5, 2,5 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=8,3, 5,5 Hz), 6,88 (1 H, dt, J=8,6, 2,5 Hz), 3,28 (2 H, t, J=6,2 Hz), 3,10-2,98 (2 H, m), 2,28-2,13 (2 H, m), 1,83-1,64 (3 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,42 (6 H, s), 1,45-1,25 (2 H, m), 1,27 (6 H, s).

5 **Etapla 5. Ácido 2-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]-2-metilpropanoico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 2-[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]-2-metilpropanoato de terc-butilo (etapa 4 del Ejemplo 19).

10 Punto de fusión: 213 °C.

IR (KBr) v: 3271, 2934, 1736, 1632, 1560, 1495, 1441, 1346, 1302, 1231, 1151 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI) m/z: 406 (M+H)<sup>+</sup>.

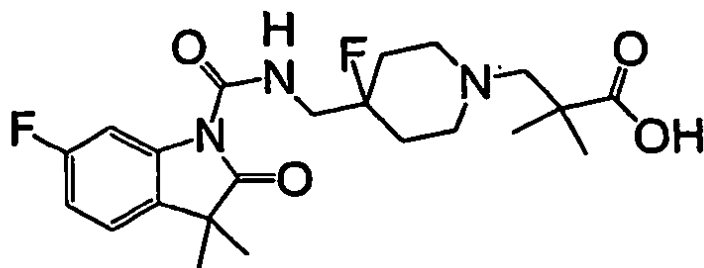
15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 8,59 (1 H, t, J=6,0 Hz), 7,83 (1 H, dd, J=10,7, 2,5 Hz), 7,47 (1 H, dd, J=8,3, 5,8 Hz), 7,04 (1 H, ddd, J=9,4, 8,3, 2,5 Hz), 3,23-3,53 (4 H, m), 2,70-2,56 (2 H, m), 1,85-1,65 (3 H, m), 1,63-1,40 (2 H, m), 1,55-1,42 (1 H, m), 1,37 (6 H, s), 1,23 (6 H, s). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 0,2H<sub>2</sub>O: C, 61,66; H, 7,00; N, 10,27. Encontrado: C, 61,26; H, 6,90; N, 10,14.

**Ejemplo 20**

**Ácido 3-[4-fluoro-4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

20



25

**Etapla 1. N-Benzoil-4-terc-butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina**

Una mezcla de N-benzoil-4-aminometil-4-fluoropiperidina (J. Med. Chem. 1999, 42, 1648-1660.) (3,54 g, 15,0 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,91 g, 22,5 mmol) en metanol (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) para dar 4,52 g (89 %) del compuesto del título como un aceite incoloro.

30

MS (ESI) m/z: 337 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55-7,25 (5 H, m), 5,16 (1 H, br t, J= 6,3 Hz), 4,51 (1 H, m), 3,62 (1 H, m), 3,55-3,00 (4 H, m), 2,10-1,25 (4 H, m), 1,43 (9 H, s).

**Etapla 2. 4-Terc-butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina**

35 Una mezcla de N-benzoil-4-terc-butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina (etapa 3 del Ejemplo 15) (4,42 g, 13,1 mmol), NaOH (2,62 g, 65,5 mmol), H<sub>2</sub>O (9,00 ml) y etanol (90,0 ml) se sometió a reflujo durante 15 h y se concentró al vacío. Al residuo resultante se agregaron agua y cloroformo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. La recristalización del sólido resultante con hexano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó un sólido incoloro 1,77 g (58 %) como el compuesto del título.

40

MS (ESI) m/z: 233 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,93 (1 H, m), 3,30 (2 H, dd, J= 21,5, 6,3 Hz), 2,91 (4 H, m), 1,88-1,34 (4 H, m), 1,45 (9 H, s). No se observó señal de NH.

**Etapla 3. 3-(4-(((Terc-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

45 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2 a partir de 4-terc-butoxicarbonilaminometil-4-fluoropiperidina (etapa 2 del Ejemplo 20).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,78 (1 H, br s), 3,66 (3 H, s), 3,27 (2 H, dd, J=22,1, 6,3 Hz), 2,50 (2 H, s), 2,64-2,35 (4 H, m), 1,77-1,50 (4 H, m), 1,44 (9 H, s), 1,15 (6 H, s). No se observó señal de NH.

**Etapa 4. 3-[4-(Aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 3-(4-((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (etapa 3 del Ejemplo 20).

MS (ESI) m/z: 247 (M+H)<sup>+</sup>.

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,66 (3 H, s), 2,74(2 H, d, J=20,4 Hz), 2,65-2,41 (4 H, m), 2,51 (2 H, s), 1,87-1,20 (4 H, m), 1,16 (6 H, s). No se observó señal de NH<sub>2</sub>.

**Etapa 5. 3-[4-Fluoro-4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonilamino)metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (etapa 2 Ejemplo 15) y metil 3-[4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2,2-dimetil propanoato (etapa 4 del Ejemplo 20).

MS (ESI) m/z: 452 (M+H)<sup>+</sup>.

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,81 (1 H, t, J=5,3 Hz), 8,03 (1 H, dd, J=10,6, 2,5 Hz), 7,15 (1 H, dd, J=8,4, 5,6 Hz), 6,88 (1 H, dt, J=8,4, 2,5 Hz), 3,66 (3 H, s), 3,56 (2 H, dd, J=21,1, 5,9 Hz), 2,68-2,45 (4 H, m), 2,51 (2 H, s), 1,89-1,58 (4 H, m), 1,43 (6 H, s), 1,15 (6 H, s).

**Etapa 6. Ácido 3-[4-fluoro-4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 3-[4-fluoro-4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 20). Punto de fusión: 176 °C.

20 IR (KBr) v: 3319, 2974, 2937, 1734, 1607, 1543, 1497, 1352, 1304, 1273, 1232, 1153, 1092 cm<sup>-1</sup>.

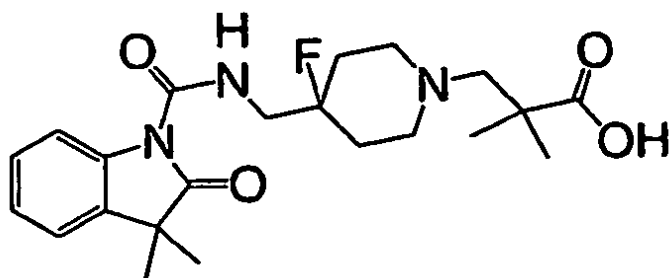
MS (ESI) m/z: 438 (M+H)<sup>+</sup>.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,87 (1 H, t, J=6,3 Hz), 8,02 (1 H, dd, J=10,2, 2,5 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=8,4, 5,6 Hz), 6,90 (1 H, dt, J=8,4, 2,5 Hz), 3,63 (2 H, dd, J=20,7, 6,3 Hz), 3,04-2,94 (2 H, m), 2,86-2,72 (2 H, m), 2,59 (2 H, s), 2,05-1,74 (4 H, m), 1,44 (6 H, s), 1,24 (6 H, s). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 60,15; H, 6,70; N, 9,57. Encontrado: C, 59,95; H, 6,67; N, 9,37.

**Ejemplo 21.****Ácido 3-[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico**

30



35

**Etapa 1. 3-4-(((3,3-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)carbonil)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 3,3-dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (Robertson, David W et al., *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1832) y 3-[4-(aminometil)-4-fluoropiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (etapa 4 del Ejemplo 20).

40

MS (ESI) m/z: 434 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,88 (1 H, t, J=5,9 Hz), 8,24 (1 H, d, J=7,9 Hz), 7,34-7,14 (3 H, m), 3,66 (3 H, s), 3,57 (2 H, dd, J=21,1, 5,9 Hz), 2,67-2,45 (4 H, m), 2,51 (2 H, s), 1,90-1,53 (4 H, m), 1,44 (6 H, s), 1,15 (6 H, s).

**Etapa 2. Ácido 3-[4-({[3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]carbonil]amino)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]-2,2-di metilpropanoico**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 3-[4-({[3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il] carbonil] amino) metil]-4-fluoropiperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (etapa 1 del Ejemplo 21).

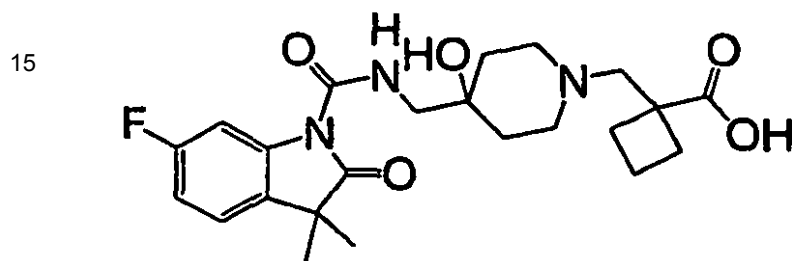
Punto de fusión: 156 °C.

5 IR (KBr) v: 3306, 2972, 1736, 1543, 1460, 1344, 1271, 1229, 1159, 770 cm<sup>-1</sup>.

MS (ESI) m/z: 420 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,94 (1 H, t, J=4,9 Hz), 8,23 (1 H, d, J=8,6 Hz), 7,36-7,15 (3 H, m), 3,64 (2 H, dd, J=21,1, 5,9 Hz), 3,04-2,92 (2 H, m), 2,86-2,69 (2 H, m), 2,59 (2 H, s), 2,15-1,65 (4 H, m), 1,45 (6 H, s), 1,24 (6 H, s). No se observó señal de CO<sub>2</sub>H.

10 Anal. calc. para C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 0,1 H<sub>2</sub>O: C, 62,72; H, 7,23; N, 9,97. Encontrado: C, 62,32; H, 7,22; N, 9,74.

**Ejemplo 22.****Ácido 1-[4-({[6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]carbonil]lamino)metil]-4-hidroxipiperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico****Etapa 1. 4-Ciano-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A una suspensión de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10 mmol) en éter dietílico (40 ml) se agregó lentamente, agitando vigorosamente, una solución de NaCN (0,54 g, 11 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (1,7 g, 20 mmol) en agua (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (30 ml x 2). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar 2,1 g del compuesto del título como un aceite transparente incoloro.

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,81-3,72 (2 H, m), 3,42-3,32 (2 H, m), 2,18-2,00 (2 H, m), 1,88-1,77 (2 H, m), 1,46 (9 H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 154,67, 121,13, 80,57, 67,15, 36,57, 28,23.

**Etapa 2. 4-(Aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

A una suspensión de hidruro aluminio y litio (84 mg, 2,2 mmol) en THF (5 ml), se agregó por goteo una solución de 4-ciano-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,88 mmol, etapa 1 del Ejemplo 22) en THF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a esa temperatura, se agregó lentamente Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O (400 mg) y la mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml x 2). El filtrado se concentró para dar un aceite incoloro transparente. El residuo se sometió a cromatografía sobre una columna de gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (14:1:0,1) para dar 120 mg (59 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,98-3,75 (2 H, m), 3,17 (2 H, t, J=10,8 Hz), 2,56 (2 H, s), 1,46 (9 H, s), 1,60-1,25 (4 H, m). No se observaron señales de OH y NH<sub>2</sub>.

**Etapa 3. 4-({[6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il]carbonil]amino)metil]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

40 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 6 del Ejemplo 1 a partir de 6-fluoro-3,3-dimetil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (etapa 2 Ejemplo 15) y 4-(aminometil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 2 del Ejemplo 22).

MS (ESI) m/z: 336 (M+H)<sup>+</sup>.-BOC

45 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,91 (1 H, t, J=6,1 Hz), 8,01 (1H, dd, J=10,2, 2,5 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=8,4, 5,6 Hz), 6,90 (1 H, dt, J=8,4, 2,5 Hz), 3,95-3,74 (2 H, m), 3,44 (2 H, d, J=6,1 Hz), 3,28-3,12 (2 H, m), 1,71-1,45 (4 H, m), 1,46 (9 H, s), 1,43 (6 H, s). No se observó señal de OH.

**Etapa 4. 6-Fluoro-N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 2 a partir de 4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil)amino)metil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 3 del Ejemplo 22).

MS (ESI) m/z: 336 (M+H)<sup>+</sup>.

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,88 (1 H, t, J=5,8 Hz), 8,02 (1 H, dd, J=10,5, 2,3 Hz), 7,15 (1 H, dd, J=8,4, 5,6 Hz), 6,89 (1 H, dt, J=8,4, 2,3 Hz), 3,45 (2 H, d, J=5,8 Hz), 3,04-2,82 (4 H, m), 1,69-1,57 (4 H, m), 1,43 (6 H, s). No se observó señal de OH.

**Etapa 5. 1-[[4-(((6-Fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil)amino)metil]-4-hidroxipiperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo**

- 10 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 3 del Ejemplo 2 a partir de 6-fluoro-N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-3,3-dimetil-2-oxoindolina-1-carboxamida y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 4 del Ejemplo 22) y 1-formilciclobutanocarboxilato de metilo (Davis, Charles R. et al., J. Org. Chem., 1993, 58, 6843).

MS (ESI) m/z: 462 (M+H)<sup>+</sup>.

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (1 H, t, J=5,8 Hz), 8,02 (1 H, dd, J=10,4, 2,6 Hz), 7,14 (1 H, dd, J=8,6, 5,3 Hz), 6,88 (1 H, dt, J=8,6, 2,6 Hz), 3,70 (3 H, s), 3,40 (2 H, d, J=5,8 Hz), 2,73 (2 H, s), 2,61-2,30 (6 H, m), 2,10-1,78 (6 H, m), 1,65-1,56 (2 H, m), 1,42 (6H, s). No se observó señal de OH.

**Etapa 6. Ácido 1-[[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil)amino)metil]-4-hidroxipiperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico**

- 20 El compuesto del título se preparó de conformidad con el procedimiento descrito en la etapa 4 del Ejemplo 2 a partir de 1-[[4-(((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil)amino)metil]-4-hidroxipiperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxilato de metilo (etapa 5 del Ejemplo 22).

Punto de fusión: 159 °C.

IR (KBr) ν: 3300, 2939, 1738, 1535, 1495, 1481, 1350, 1302, 1231, 1155 cm<sup>-1</sup>.

- 25 MS (ESI) m/z: 448 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,94 (1 H, t, J=5,9 Hz), 7,99 (1 H, dd, J=10,2, 2,3 Hz), 7,16 (1 H, dd, J=8,5, 5,6 Hz), 6,90 (1H, dt, J=8,5, 2,3 Hz), 3,46 (2 H, d, J=5,9 Hz), 2,95-2,74 (4 H, br), 2,84 (2 H, s), 2,61-2,48 (2 H, m), 2,41-2,24 (1 H, m), 2,04-1,86 (3 H, m), 1,83-1,66 (4 H, m), 1,43 (6 H, s). No se observaron señales de OH y CO<sub>2</sub>H.

Anal. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> · 1 H<sub>2</sub>O: C, 59,34; H, 6,93; N, 9,03. Encontrado: C, 59,02; H, 6,57; N, 8,95.

**Ejemplo 23:****Sal de cloruro de hidrógeno del ácido 1-[[4-(((3, 3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1 *H*-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil] ciclobutanocarboxílico**

- Se disolvió ácido 1-[[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico (41,0 g, 99,2 mmol, Ejemplo 9) con tetrahidrofurano (820 ml). La mezcla se filtró y se lavó con tetrahidrofurano (410 ml) y la solución resultante se calentó hasta 45 °C. Se agregó cloruro de hidrógeno acuoso concentrado (12N, 8,27 ml, 99,2 mmol) a la solución a 45 °C durante 20 min y se agitó a esa temperatura durante 1 h. La suspensión se enfrió hasta 20 °C durante 1 min y se agitó 2 h. Después de filtrar, el sólido resultante se lavó con tetrahidrofurano (205 ml) y se secó al vacío a 40 °C. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (38,6 g, 86,6 %)

- 40 PXRD (2θ(+/-0,1): 9,2, 11,0, 16,5, 22,0)

**Ejemplo 24:****Sal hemifumarato del ácido 1-[[4-(((3, 3-dimetil-2-oxo-2, 3-dihidro-1 *H*-indol-1-il) carbonil] amino)metil]piperidin-1-il] metil] ciclobutanocarboxílico**

- Se disolvió ácido 1-[[4-(((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-1-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-il]metil]ciclobutanocarboxílico (2,09 g, 5,04 mmol, Ejemplo 9) con THF (25 ml) a 60 °C. Se agregó ácido fumárico (293mg, 2,52 mmol) a la solución. La mezcla se concentró a 12,5 ml. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1h. Después de filtrar, el sólido que se obtuvo se lavó con THF (3 ml) y se secó al vacío. El compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanco (2,02 g, 85 %).

- 50 <sup>1</sup>H NMR (DMSO, δ) 8,59 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 8,04 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,44 (dd, 1 H, J = 1,5, 7,3 Hz), 7,30 (ddd, 1H, J = 1,5, 8,1, 8,1 Hz), 7,19 (dd, 1 H = 8,1, 7,3 Hz), 6,62 (s, 1 H), 3,19 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,89 (br-d, 2H, J = 11,8 Hz), 2,75 (s, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,20 (br-t, 2H, J = 11,8 Hz), 2,00-1,75(m, 4H), 1,75-1,50(m, 3H), 1,37 (s, 6H), 1,30-1,10 (m, 2H).

mp 181 °C

PXRD (2 $\theta$ (+/-0,1): 5,7, 10,8, 11,4, 12,4, 16,6)

## PREPARACIÓN:

### 3,3-Dimetil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

#### Etapa 1. 1-Bromo-1-metil-propananilida

- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, una solución de bromuro de 2-bromoisobutirilo (150 g, 652 mmol) en acetato de etilo (200 ml) se agregó a una solución agitada de anilina (66,8 g, 717 mmol) y Et<sub>3</sub>N (72,6 g, 717 mmol) en acetato de etilo (400 ml) en un baño de hielo, manteniendo la temperatura de reacción bajo 30 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó agua fría (600 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica combinada se lavó con HCl 2N (180 ml), agua (180 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrarse, se concentró el filtrado. El compuesto deseado se obtuvo como un sólido amarillo claro (153 g, 97 %).

Rf 0,77 (heptano / acetato de etilo = 60/40)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 8,46 (br-s, 1H), 7,55 (d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,36 (dd, 2H, J = 7,3, 8,1 Hz), 7,16 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 2,06 (s, 6H)

#### 15 Etapa 2. 3,3-Dimetil-1,3-dihidro-2h-indol-2-ona

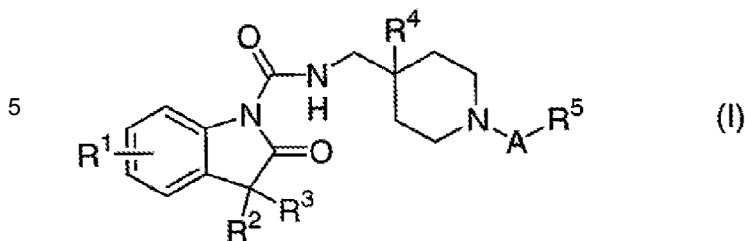
- Una mezcla de AlCl<sub>3</sub> (16,5 g, 75,0 mmol) y 1-bromo-1-metil-propananilida (10,0 g, 41,3 mmol, Etapa 1) se calentó lentamente hasta aproximadamente 90 °C. La mezcla se mantuvo a 90-120 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a 30-40 °C y se agregó tolueno (100ml) a la mezcla bien agitada. La suspensión resultante se agregó a una mezcla agitada de hielo y agua (100 g). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con HCl 1N (30 ml), carbonato de sodio acuoso al 10 % en peso (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se evaporó para dar un sólido amarillo. (6,94g). El sólido que se obtuvo se disolvió bajo reflujo con acetato de etilo (14 ml). La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregó lentamente heptano (56 ml) a la suspensión resultante. La suspensión se agitó a 20-30 °C durante 1 h y se enfrió hasta 0-5 °C. Después de agitarse durante 1 h, se filtró y el sólido que se obtuvo se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo/heptano (1/4). El compuesto deseado se obtuvo como un sólido blanco (5,4 g, 81 %). El producto: Rf 0,37 (heptano/acetato de etilo = 60/40)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 7,60 (br-s, 1H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,05 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,90 (dd, 1H, J = 1,5, 7,3 Hz), 1,40 (s, 6H).

- 30 Aunque la invención se describió anteriormente en referencia a las realizaciones divulgadas, el entendido en la materia comprenderá fácilmente que los experimentos específicos detallados solo ilustran la invención. Se comprenderá que se pueden realizar diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. Por consiguiente, la invención solo está limitada por las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el cual

10 A es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente mediante lo cual se obtiene un anillo de 3 a 6 miembros que puede no estar sustituido o estar sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo;

15 R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente un grupo metilo o etilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden formar juntos un puente alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, mediante lo cual se obtiene un anillo de 3 a 5 miembros;

R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y

20 R<sup>5</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en los cuales A es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente, mediante lo cual se obtiene un anillo de 3 a 6 miembros;

25 A<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son un grupo metilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden formar juntos un puente tetrametileno, mediante lo cual se obtiene un anillo de 5 miembros;

30 R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; y

R<sup>5</sup> es un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo.

3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 2, en los cuales A es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente, mediante lo cual se obtiene un anillo de 3 a 6 miembros;

35 R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son un grupo metilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden formar juntos un puente tetrametileno, mediante lo cual se obtiene un anillo de 5 miembros;

40 R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno; y

R<sup>5</sup> es un grupo carboxilo, un grupo tetrazolilo, un grupo 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo o un grupo 5-oxo-1,2,4-tiadiazol-3-ilo.

4. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, en los cuales A es un grupo alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, en el cual dicho grupo alquileo no está sustituido o está sustituido con 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en el cual 2 de tales sustituyentes pueden formar opcionalmente un puente, mediante lo cual se obtiene un anillo de 3 a 6 miembros;

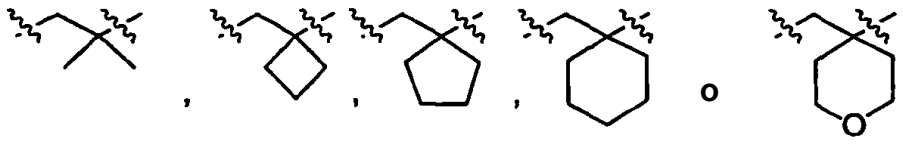
45 R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

50 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son un grupo metilo, o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden formar juntos un puente tetrametileno, mediante lo cual se obtiene un



anillo de 5 miembros;  
 $R^4$  es un átomo de hidrógeno; y  
 $R^5$  es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo.

5 **5.** Compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, en los cuales A es



10  $R^1$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;  
 $R^2$  y  $R^3$  son un grupo metilo;  
 $R^4$  es un átomo de hidrógeno y  
 $R^5$  es un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo.

**6.** Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre:

15 ácido 1-[[4-((3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il) carbonil) amino]metil] piperidin-1-il] metil] ciclobutanocarboxílico;

ácido 1-[[4-((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il) carbonil) amino] metil] piperidin-1-il]metil] ciclobutanocarboxílico;

20 ácido 3-[4-((6-fluoro-3,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il) carbonil)amino]metil] piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropanoico;

y la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

**7.** Composición farmacéutica que incluye el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 **8.** Compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para usar como medicamento.

**9.** Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad para la cual está indicado un agonista de 5-HT<sub>4</sub>.

30 **10.** Uso del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 para fabricar un medicamento para el tratamiento de reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, trastornos de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, trastornos gastroesofágicos, náuseas, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, vómitos, migraña, trastornos neurológicos, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, diabetes o apnea.

35 **11.** Compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en el tratamiento de una enfermedad para la cual está indicado un agonista de 5-HT<sub>4</sub>.

40 **12.** Compuesto, o una sal suya farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en el tratamiento de reflujo gastroesofágico, trastornos gastrointestinales, trastornos de la motilidad gástrica, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional, síndrome del colon irritable (IBS), estreñimiento, dispepsia, esofagitis, trastornos gastroesofágicos, náuseas, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, vómitos, migraña, trastornos neurológicos, dolor, trastornos cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, diabetes o apnea.

**13.** Combinación del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 y de otro agente farmacológicamente activo.

45 **14.** Composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 y otro agente farmacológicamente activo.