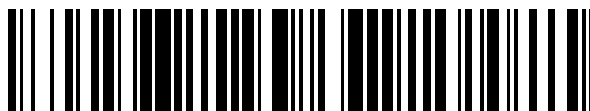


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 658**

51 Int. Cl.:
C07D 211/18 (2006.01)
C07D 211/34 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765418 .4**
96 Fecha de presentación: **14.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2029538**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**

54 Título: **Derivados de bencilpiperazina como antagonistas del receptor de motilina**

30 Prioridad:
15.06.2006 GB 0611907

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2012

73 Titular/es:
**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY
AVENUE
GREENFORD MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:
**SEAL, Jonathan, Thomas;
STEMP, Geoffrey;
THOMPSON, Mervyn y
WESTAWAY, Susan, Marie**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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

ES 2 379 658 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de bencilpiperazina como antagonistas del receptor de motilina.

La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencilpiperazina con actividad farmacológica, a los procedimientos para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

GPR38 es un receptor 7-transmembrana acoplado a la proteína G, con gran afinidad por el péptido motilina [Feighner et al., *Science* 1999, 284, 2184], lo que sugiere que la motilina endógena ejerce toda o la mayor parte de su actividad a través de este receptor.

La motilina es un péptido de 22 aminoácidos encontrado en grandes cantidades dentro de las células tipo endocrino del tracto gastrointestinal, y especialmente en las áreas del duodeno-yeyuno. Durante el ayuno, se sabe que el péptido está asociado con el comienzo de la fase III de actividad compleja de migración dentro del estómago [Boivin et al., *Dig. Dis. Sci.* 1992, 37, 1562], lo que sugiere un papel en los mecanismos de actividad procinética. La motilina también es liberada desde el intestino durante la alimentación, alimentación falsa, distensión gástrica o por aplicación de nutrientes por vía oral o intravenosa [Christofides et al., *Gut* 1979, 20, 102; Bormans et al., *Scand. J. Gastroenterol.* 1987, 22, 781] sugiriendo funciones adicionales de este péptido en la modulación de los patrones de motilidad durante la alimentación.

En animales o en seres humanos, se ha sabido durante mucho tiempo que la motilina aumenta la motilidad gastrointestinal y promueve el vaciamiento gástrico y propulsión intestinal en la dirección anal, tanto en condiciones de ayuno como de alimentación. Se piensa que esta actividad es debida principalmente a una facilitación de al menos la función colinérgica excitatoria del intestino [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267], quizás también relacionada con la activación del nervio vago [Mathis & Malbert, *Am. J. Physiol.* 1998, 274, G80]. Además, las concentraciones altas de motilina evocan directamente una pequeña contracción del músculo [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267].

Se ha mostrado que el antibiótico eritromicina mimetiza la actividad gastrointestinal de la motilina, además de sus propiedades antibióticas descritas anteriormente [véase Peeters, en *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* editores Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, páginas 39-51]. Más recientemente, se ha mostrado que la eritromicina activa el receptor GPR38, confirmando su habilidad para mimetizar la función de la motilina [Carreras et al., *Analyt. Biochem.* 2002, 300, 146]. Además, la disponibilidad de este agonista no peptídico del receptor de motilina ha permitido que se lleven a cabo al menos algunos estudios clínicos para examinar el potencial clínico de los agonistas del receptor de la motilina. Estos estudios han demostrado consistentemente una habilidad para aumentar el vaciamiento gástrico en diversas condiciones asociadas con la gastroparesis, tales como la dispepsia funcional y gastroparesis diabética. Además, se ha mostrado que la eritromicina aumenta la presión en el esfínter esofágico inferior en el hombre, lo que junto con el aumento en el vaciamiento gástrico, sugiere un papel en el tratamiento de los trastornos de reflujo gastroesofágico (GERD). Finalmente, la eritromicina se ha utilizado para promover la actividad de propulsión intestinal, encontrando utilidad clínica en el tratamiento de la pseudoobstrucción y en condiciones de disminución de la motilidad del colon [Peeters, en *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* editores Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, páginas 39-51].

En consecuencia se espera que agonistas del receptor GPR38 mimetizarán la actividad de la motilina o de otras sustancias que actúan en este receptor, tales como la eritromicina y que encontrarán utilidad clínica en el tratamiento de trastornos gastrointestinales asociados con la hipomotilidad, especialmente los trastornos funcionales del intestino tales como GERD, dispepsia funcional (FD) y el síndrome del intestino irritable (IBS). Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales donde se conoce la causa y en los que la motilidad gastrointestinal está reducida. Tales trastornos incluyen el estreñimiento, causado por diversas enfermedades tales como aquellas asociadas con neuropatías, y/o por la administración de otros fármacos, pseudo obstrucción intestinal, íleo paralítico después de la cirugía o alguna otra manipulación, estasis gástrica o hipo motilidad causada por diversas enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos o en pacientes con alimentación entérica. Curiosamente, la habilidad de la motilina o eritromicina para activar el nervio vago, la asociación de este nervio con cambios en el comportamiento de alimentación [por ejemplo Fumess et al., *Auton. Neurosci.* 2001, 92, 28] y la situación cromosómica de GPR38 [basado en Ensembl: 13q21.1 (58.46 - 59.46 Mb) dentro de los marcadores (D13S257- 13q14.11 a D13S258 en 13q21.33) de un locus asociado con la obesidad [Feitosa et al., *Am. J. Hum. Genet.* 2002, 70, 72] también sugieren que los agonistas activos en el receptor GPR38, además de promover la motilidad gastrointestinal, facilitan los comportamientos alimenticios en al menos aquellos pacientes en los que hay cierto grado de supresión de apetito o caquexia. Dicha actividad indica que los agonistas de este receptor encontrarán utilidad clínica en el tratamiento de los síntomas asociados con, por ejemplo, el tratamiento del cáncer o con la presencia del cáncer propiamente dicho.

Además de la habilidad de los agonistas del receptor de motilina para promover la motilidad gastrointestinal, la asociación del polimorfismo del gen de la motilina con la enfermedad de Crohn [Annese et al., *Dig. Dis. Sci.* 1998, 43, 715-710] y los cambios en la densidad del receptor de la motilina durante la colitis [Depoortere et al.,

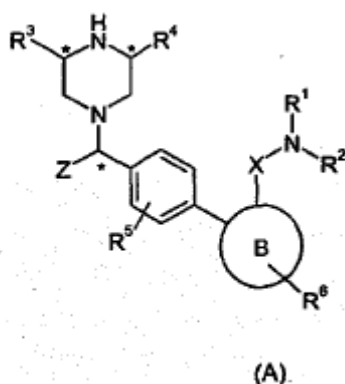
Neurogastroenterol. Motif. 2001, 13, 55] sugieren una utilidad de los agonistas del receptor de motilina en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales en general.

Por último, también se encuentra GPR38 en regiones fuera del tracto gastrointestinal. Estas áreas incluyen la glándula pituitaria, tejido adiposo, vejiga urinaria y ciertas áreas del cerebro. Lo anterior sugiere utilidad clínica en la promoción de la función pituitaria, tal como la liberación de secretagogos de la hormona de crecimiento, la presencia en el tejido adiposo sugiere de nuevo un papel en el control del peso corporal y la presencia dentro de la vejiga urinaria sugiere un papel para agonistas de este receptor en el tratamiento de la incontinencia. La presencia de GPR38 dentro del cerebro soporta la utilidad gastrointestinal y alimentaria ya mencionadas, pero además, sugiere una participación del receptor en un espectro mayor de funciones del vago-hipotálamo.

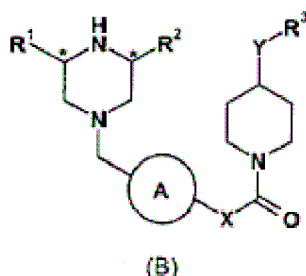
El documento de patente internacional WO9410185, documento de patente europea EP838469, documento de patente internacional WO9823629, documento de patente alemana DE19805822, y documento de patente de Estados Unidos US6165985 reivindican derivados de eritromicina que usan GPR38 como diana para uso en trastornos relacionados con la motilidad gastrointestinal. Los documentos de patente internacional WO9921846, WO0185694, WO0168620, WO0168621, y WO0168622 divulgan una serie de pequeñas moléculas antagonistas del receptor GPR38.

El documento de patente japonesa JP07138284 y documento de patente europea EP807639 divulgan agonistas peptídicos. El documento de patente japonesa JP09249620, documentos de patente internacional WO02092592, WO05027637, documento de patente de Estados Unidos US2005065156 y Li et al., (2004, Journal of Medicinal Chemistry, 47(7) páginas 1704-1708) divulgan una serie de moléculas pequeñas agonistas. Los documentos de patente internacional WO05012331 y WO05012232 divulgan compuestos macrocíclicos que son agonistas o antagonistas de receptores de motilina de mamíferos o receptores de grelina. El documento de patente internacional WO06127252 divulga derivados de eritromicina.

El documento de patente internacional WO07/007018 describe compuestos de fórmula (A), que tienen actividad como agonistas del receptor GPR38



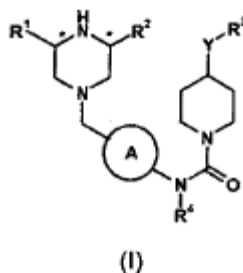
El documento de patente internacional WO07/012479 describe compuestos de fórmula (B), que tienen actividad como agonistas del receptor GPR38



Ahora se ha encontrado una clase de compuestos estructuralmente nuevos que proporcionan agonistas del receptor GPR38.

La invención presente proporciona, por tanto, compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados:

5



en donde

A es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎ o alcoxi C₍₁₋₄₎;

R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₍₁₋₄₎ ;

- 10 R³ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido; cuando R³ se sustituye, puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, cicloalquilo C₍₃₋₇₎, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, fenilo, NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵, C(O)CF₃, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)cicloalquilo C₍₃₋₇₎, C(O)Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)Ocicloalquilo C₍₃₋₇₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)cicloalquilo C₍₃₋₇₎, CONH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁶, SOR⁶, SO₂CF₃, SO₂R⁶, OSO₂R⁶, OSO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, y SO₂NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan alquilo C₍₁₋₄₎, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o heteroarilo con 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno;

Y es NH, O, CH₂ o un enlace;

R⁴ es alquilo C₍₁₋₄₎ o alcoxi C₍₁₋₄₎, alquilo C₍₁₋₄₎.

- 20 Cuando se sustituye el R³, puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionados de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, cicloalquilo C₍₃₋₇₎, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, fenilo, NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵, C(O)CF₃, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)cicloalquilo C₍₃₋₇₎, C(O)Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)Ocicloalquilo C₍₃₋₇₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)cicloalquilo C₍₃₋₇₎, CONH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁶, SOR⁶, SO₂CF₃, SO₂R⁶, OSO₂R⁶, OSO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, y SO₂NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan alquilo C₍₁₋₄₎, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o heteroarilo con 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno.

- 30 El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo por ejemplo alcoxi o hidroxialquilo se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada en todas sus formas isoméricas. El término "alquilo C₍₁₋₄₎" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que contiene al menos 1 y a lo más 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo. Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Grupos cicloalquilo C₍₃₋₇₎ adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se utiliza en la presente solicitud, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br), o yodo (I) y el término "halo" se refiere a los halógenos: flúor (-F), cloro (-Cl), bromo(-Br) y yodo(-I).

- 35 El término "heteroarilo" representa un anillo aromático insaturado de 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos. Cuando el término heteroarilo representa un grupo de 5 miembros contiene un heteroátomo seleccionado de O, N o S y, opcionalmente, puede contener uno o más átomos de nitrógeno de 1 a 3. Cuando heteroarilo representa un grupo de 6 miembros contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Ejemplos de dichos anillos heteroarilos de 5 o 6 miembros incluyen pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo.

40 En una realización de la invención, A es fenilo o piridilo.

En una realización de la invención, R¹ es hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, R² es hidrógeno o metilo.

En una realización de la invención, R³ es fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización de la invención, Y es NH, O, o un enlace.

5 En una realización de la invención, R⁴ es metilo.

En una realización de la invención,

A es fenilo o piridilo; y/o

R¹ es hidrógeno o metilo; y/o

R² es hidrógeno o metilo; y/o

10 R³ es fenilo opcionalmente sustituido; y/o

Y es NH, O, o un enlace; y/o

R⁴ es metilo.

Cuando A está sustituida puede sustituirse por metilo.

15 Cuando R³ es fenilo sustituido puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor, ciano, aminocarbonilo y metoxi.

En una realización adicional de la invención el sustituyente (piperazinil)metileno y (-NR₄-) son para con relación al otro a través del anillo A.

20 En algunos de los compuestos de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza de los átomos de los sustituyentes, hay átomos de carbono quirales, tales como el átomo de carbono marcados con un '***', y por lo tanto, pueden existir compuestos de fórmula (I) como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y sus mezclas, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisoméricas puedan separarse o resolverse una de la otra por métodos convencionales o cualquier isómero dado puede obtenerse por síntesis estereoselectiva o asimétrica convencionales. Los compuestos preferidos de fórmula (I) en donde R¹ y R² son ambos metilo son aquellos donde los carbonos C* de la piperazina tienen la configuración 3R,5S. Los compuestos preferidos de fórmula (I) en donde uno de R¹ y R² es metilo y el otro es hidrógeno son aquellos donde los carbonos C* de la piperazina tienen la configuración S.

Algunos de los compuestos en la presente solicitud pueden existir en varias formas tautómeras y es de entenderse que la invención abarca todas esas formas tautómeras.

30 Compuestos adecuados de la invención son:

4-[(3-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E1)

4-[(4-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E2)

4-[(3-cianofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E3)

4-[(2-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E4)

35 4-[(4-cianofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E5)

4-[(2-(aminocarbonil)fenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E6)

4-[(3-fluorofenil)oxi]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E7)

4-[(2-cianofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E8)

4-[(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E9)

40 4-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E10)

4-[(3-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E11)

N-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-N-metil-1-piperidinocarboxamida (E12)

4-[(3-cianofenil)amino]-*N*-metil-*N*-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E13)

4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E14)

4-[4-fluorofenil]amino]-*N*-metil-*N*-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E 15)

4-(4-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E16)

5 4-(3-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E17)

4-(3-cianofenil)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E 18)

4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(3-metil-4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E 19)

4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(6-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)-3-piridinil]-1-piperidinocarboxamida (E20)

4-[[4-(aminocarbonil)fenil]amino]-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E21)

10 4-[(4-cianofenil)amino]-*N*-metil-*N*-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1-piperidinocarboxamida (E22)

Una realización de un compuesto de fórmula (I) es 4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]-1-piperidinocarboxamida o una sal del mismo.

15 Incluido en el ámbito de los "compuestos de la invención" están todas las sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, derivados marcados con radioactividad, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido. Será apreciado que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán aparentes a los expertos en la técnica y las descritas en el J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos por ejemplo el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo, el ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La invención presente incluye en su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si es cristalina, opcionalmente pueden ser hidratos o solvatos. Esta invención incluye dentro de su ámbito hidratos o solvates estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

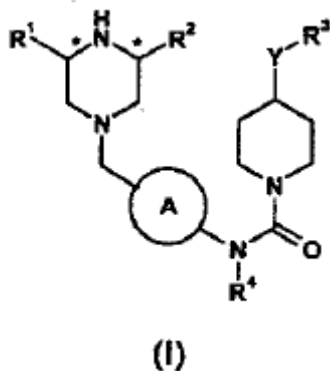
25 Las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la invención presente, por ejemplo, para servir de intermediarios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 Además, los compuestos de la fórmula (1) pueden administrarse como profármacos. Como se utiliza en la presente solicitud, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (I) es un derivado funcional del compuesto que, con la administración a un paciente, finalmente libera el compuesto de fórmula (I) in vivo. La administración de un compuesto de fórmula (I) como un profármaco puede habilitar al técnico cualificado para hacer uno o más de lo siguiente: (a) modificar el comienzo de la acción del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad con el compuesto. Derivados funcionales típicos utilizados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son químicamente o enzimáticamente rotas in vivo. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas por los expertos en la técnica.

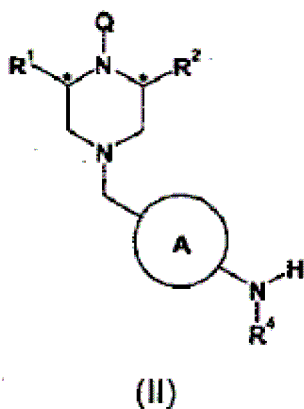
35 La invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los descritos en esta solicitud, pero por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa distinto de la masa atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I y ¹²⁵I. Los compuestos de la invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del ámbito de la invención presente. Compuestos isotópicamente marcados de la invención presente, por ejemplo, aquellos en que se incorporan isótopos radiactivos como ³H, ¹⁴C, son útiles en ensayos de fármacos y/o de distribución del compuesto en los tejidos. Isótopos de tritio, por ejemplo, ³H y carbono-14, es decir, ¹⁴C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ¹¹C y ¹⁸F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones) y los isótopos ¹²⁵I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computerizada de emisión de único fotón), todos útiles para hacer imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio, es decir, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas originadas por una mayor estabilidad metabólica, aumentando por ejemplo in vivo la semivida o reduciendo las necesidades de dosificación y, por lo tanto, puede ser preferido en algunas circunstancias. Compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden ser preparados generalmente llevando a cabo los

procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes, sustituyendo después un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible por un reactivo no isotópicamente marcado.

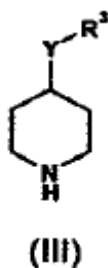
En otro aspecto, esta invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



- 5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A e Y son como se definió anteriormente en esta solicitud o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



- 10 en donde R^1 , R^2 , R^4 , y A son como se definieron en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo de protección de nitrógeno adecuado tal como terc-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (III):



en donde Y y R^3 son como se definieron en la fórmula (I), utilizando condiciones de reacción adecuadas para la formación de urea; por ejemplo, en presencia de fosgeno o carbonildiimidazol y una base adecuada tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como 1, 2-dicloroetano o diclorometano.

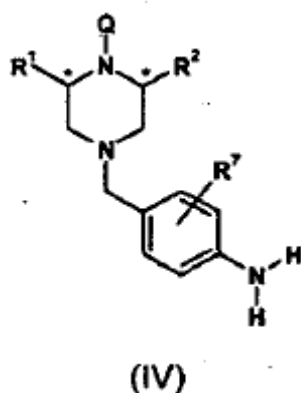
- 15 Y posteriormente opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. Convertir un compuesto de fórmula (I) a otro compuesto de fórmula (I);
2. Eliminar cualquier grupo protector;
3. Formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptables adecuados del compuesto así formado.

Los compuestos de fórmula (III), donde $Y = NH$, pueden ser preparados por una reacción de aminación reductora que implica hacer reaccionar un derivado de anilina adecuado, R^3-NH_2 , con una piperidin-4-ona convenientemente protegida, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ona, en presencia de un agente reductor tal como el tri(acetoxi)borohidruro sódico, en un disolvente adecuado como 1, 2-dicloroetano, seguido de la eliminación del grupo protector del nitrógeno por técnicas convencionales, como se describe a continuación.

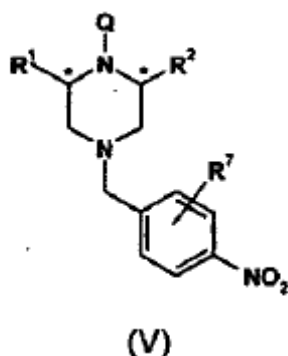
Los compuestos de fórmula (III), donde $Y = NH$, pueden también ser preparados por una reacción de arilación que implica hacer reaccionar un haluro de arilo adecuado, por ejemplo R^3-Br , con una 4-aminopiperidina convenientemente protegida, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)4-aminopiperidina, en presencia de un sistema adecuado de catálisis tal como acetato de paladio (II)/BINAP, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, seguido de la eliminación del grupo protector del nitrógeno por técnicas convencionales, como se describe a continuación.

Compuestos de fórmula (III), donde $Y = O$, pueden ser preparados por una reacción de alquilación que implica hacer reaccionar un derivado del fenol adecuado, R^3-OH , con una 4-hidroxipiperidina convenientemente protegida, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidina, en presencia de trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato, en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, seguido por la eliminación del grupo protector del nitrógeno por técnicas convencionales, como se describe a continuación. Compuestos de fórmula (II) en donde A representa a un grupo de 1,4-fenileno pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (IV):



en donde R^1 y R^2 son como se definieron en la fórmula (I), R^7 representa una sustitución opcional en el resto fenileno como se definió para A anteriormente, y Q es hidrógeno o un grupo de protección de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) con un aldehído o cetona adecuados para proporcionar R^4 , en condiciones adecuadas para una aminación reductora; por ejemplo en presencia de un agente reductor apropiado como borohidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como metanol y, opcionalmente, en presencia de una base adecuada como el metóxido de sodio.

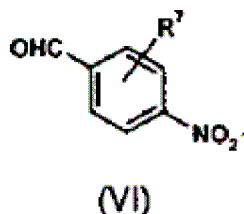
Compuestos de fórmula (IV) pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula. (V):



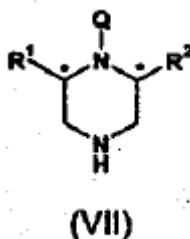
en donde R^1 y R^2 son como se definieron en la fórmula (I), R^7 representa una sustitución opcional en el resto fenileno como se definió para A anteriormente, y Q es hidrógeno o un grupo de protección de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), usando condiciones adecuadas para una reducción; por ejemplo, cuando Q es BOC, hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón o platino sobre carbón, en un disolvente adecuado, como metanol y en presencia de una base adecuada tal como hidróxido de potasio o trietilamina. Alternativamente cuando Q es BOC o CBZ, la reducción puede realizarse

mediante un agente reductor metálico adecuado tal como polvo de hierro, en presencia de una fuente adecuada de protones tal como cloruro de amonio y en un disolvente adecuado tal como metanol acuoso.

Compuestos de fórmula (V) pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (VI):



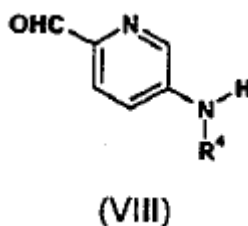
- 5 en donde R^7 representa una sustitución opcional en la porción de fenileno como se definió para A anteriormente con un compuesto de fórmula (VII):



- 10 en donde R^1 y R^2 son como se definieron en la fórmula (I), y Q es hidrógeno o un grupo de protección de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo en presencia de un agente reductor tal como el tri(acetoxi)borohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

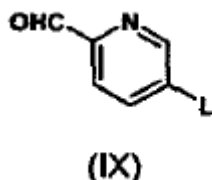
Los compuestos de fórmula (VI) y (VII) están comercialmente disponibles.

- 15 Un proceso alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (II) en donde A representa a un grupo 2,5-piridilo comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (VIII):



en la que R^4 es como se definió en la fórmula (I), en condiciones adecuadas para una aminación reductora como se describió anteriormente.

- 20 Compuestos de fórmula (VIII) pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (IX):

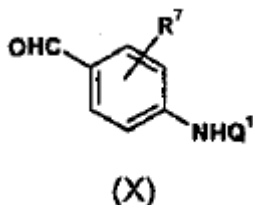


en donde L representa un grupo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, bromo) con un compuesto de fórmula R^4NHQ^1 , en donde R^4 es como se definió en la fórmula (I) y Q^1 un grupo de protección de nitrógeno adecuado tal

como *terc*-butiloxycarbonilo (BOC), en presencia de un sistema de catálisis de metal de transición adecuado tal como tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0)/xantphos, en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio y en un disolvente adecuado tal como dioxano; seguido por un paso de desprotección adecuado.

Los compuestos de fórmula (IX) están disponibles en el mercado.

- 5 Un proceso alternativo para la preparación de compuestos de fórmula (IV) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (X):



- 10 donde R⁷ representa una sustitución opcional en la porción de fenileno como se definió para A anteriormente y Q¹ es un grupo de protección adecuado como acetilo en condiciones adecuadas para la aminación reductora como se describió anteriormente, seguido por un paso de desprotección adecuado para eliminar Q¹.

Los compuestos de fórmula (X) están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir del ácido carboxílico correspondiente, usando métodos generales para la conversión de un ácido carboxílico a aldehído. Véase, por ejemplo, M. B. Smith & J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, J. Wiley & Sons, 2001, capítulo 19, páginas 1506-1604.

- 15 Será apreciado por aquellos especializados en la técnica que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante algunos de los procedimientos anteriores. Pueden utilizarse técnicas estándar de protección y desprotección, tales como las descritas en Greene T.W. & Wuts P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, Nueva York, Wiley (1991). Por ejemplo, aminas primarias y secundarias pueden ser protegidas como derivados de ftalimida, trifluoroacetilo, bencilo, *terc*-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o tritilo. Grupos de ácido carboxílico pueden protegerse como ésteres. Grupos cetona o grupos cetona pueden protegerse como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de esos grupos se logra mediante procedimientos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, grupos protectores tal como el *terc*-butiloxycarbonilo puede eliminarse utilizando un ácido tal como el ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano, éter dietílico, 1,4-dioxano, isopropanol o sus mezclas.

- 25 Pueden prepararse sales convencionalmente por reacción con el derivado de ácido o ácido adecuado.

La invención presente también proporciona compuestos de fórmula (II) como se mostró anteriormente donde R', R², R⁴ y A son como se definieron para la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo de protección adecuado tal como *terc*-butiloxycarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ). Estos compuestos son útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de la invención presente.

- 30 La potencia y eficacia de los compuestos de esta invención para GPR38 pueden determinarse por ensayo de FLIPR realizado sobre el receptor clonado humano tal como se describe en este documento. Compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad agonista parcial o total en el receptor de GPR38, utilizando el ensayo funcional FLIPR (lector de placa de imaging fluorométrico) descrito.

- 35 Compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables son por lo tanto de uso en el tratamiento de afecciones o trastornos que son mediadas por el receptor GPR38. En particular, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables son de uso en el tratamiento de ciertos trastornos gastrointestinales, como trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, seudo obstrucción intestinal, íleo paralítico después de la cirugía u otra manipulación, émesis, estasis gástrica o hipo motilidad causada por diversas enfermedades tales como diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, o en pacientes de alimentación entérica, caquexia asociada con enfermedades avanzadas como el cáncer o el tratamiento de las mismas, y otros trastornos tales como la incontinencia (de aquí en adelante conocidos como los "trastornos de la invención").

Debe entenderse que "tratamiento" como empleado en el presente documento incluye profilaxis, así como el alivio de síntomas establecidos.

- 45 Así, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como una sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor GPR38. En particular la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como sustancia terapéutica en el tratamiento de trastornos

gastrointestinales, tales como trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, seudo obstrucción intestinal, ileo paralítico tras cirugía u otra manipulación, émesis, estasis gástrica o hipo motilidad causada por diversas enfermedades, tales como diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, o en pacientes con alimentación entérica, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o su tratamiento y otros trastornos tales como la incontinencia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor GPR38. Para poder utilizar los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica en conformidad con la práctica farmacéutica estándar. La invención presente también proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención presente proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, el procedimiento comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede ser preparada por mezcla, convenientemente a temperatura ambiente y presión atmosférica, está generalmente adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparados líquidos orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos para su reconstitución, soluciones o suspensiones inyectables o de infusión o supositorios. Las composiciones para administración oral son generalmente preferidas.

Los comprimidos y cápsulas de administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes para la compresión (estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, fécula o almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); y agentes humectantes aceptables (por ejemplo laurilsulfato sódico). Los comprimidos pueden ser recubiertos con arreglo a métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, la lecitina o acacia), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites fraccionados vegetales), conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico) y, si se desea, aromas o colorantes convencionales, sales de tampón y agentes edulcorantes, según proceda. Los preparados de administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada de la sustancia activa.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación de fluidos unitarias utilizando un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril. Las formulaciones para la inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en ampollas o en multi-dosis, utilizando un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de utilizarse. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, puede ser tanto suspendido como disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto puede ser disuelto por inyección y esterilizarse por filtración antes de llenar con él un vial o ampolla adecuados y sellarlos. Ventajosamente, se disuelven en el vehículo adyuvantes tal como un anestésico local, agentes conservantes y agentes de tampón. Para mejorar la estabilidad, la composición puede ser congelada después del llenado del frasco y el agua eliminarse bajo vacío. Se preparan suspensiones parenterales sustancialmente del mismo modo, excepto que el compuesto es suspendido en el vehículo en lugar de ser disuelto y la esterilización no puede realizarse por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por la exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contienen uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas pueden ser formuladas con una base acuosa o no acuosa que también comprende uno o más agentes de dispersión, agentes de estabilización, agentes de disolución o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden formularse en composiciones rectales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases convencionales de supositorio como la manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse también como preparaciones de depot. Dichas formulaciones de larga actuación pueden ser administradas por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Para administración intranasal, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse como soluciones para la administración a través de un dispositivo de dosis unitaria o un dispositivo medidor adecuado o alternativamente como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para la administración mediante un dispositivo adecuado de entrega. Por lo tanto los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para la administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o administración rectal o en un formato adecuado para la administración por inhalación o insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden formularse para administración tópica en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oídos o nariz). Los ungüentos y cremas, por ejemplo, pueden formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Los ungüentos de administración a los ojos pueden fabricarse de una manera estéril utilizando componentes esterilizados.

La composición puede contener desde 0,1% al 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará en la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como guía general dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más convenientemente 1,0 a 500 mg o 1,0 a 200 mg, y dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día. Tal tratamiento puede extenderse por varias semanas o meses.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser utilizados en preparaciones de combinación. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con uno o varios compuestos con actividad en la reducción de ácido gástrico; uno o varios compuestos con actividad en la reducción del reflujo gastroesofágico; uno o varios compuestos con actividad en la reducción de la irritación o inflamación gastroesofágica, especialmente cuando se utiliza para aliviar la esofagitis erosiva o no erosiva; uno o varios compuestos con actividad analgésica; y/o uno o más compuestos con actividad mixta sobre la motilidad y el dolor.

Ejemplos de compuestos con actividad en la reducción de ácido gástrico incluyen los antagonistas del receptor H2, antagonistas de la bomba de ácido e inhibidores de la bomba de protones. Ejemplos de compuestos con actividad en la reducción del reflujo gastroesofágico incluyen agonistas de GABA-B. Ejemplos de compuestos con actividad analgésica incluyen compuestos activos en los receptores de neuroquinina (NK1, 2, 3), TRPV1 y canales de sodio. Ejemplos de compuestos con actividad mixta sobre la motilidad y el dolor incluyen antagonistas de CRF2, antagonistas de 5-HT3 o octeotida u otras moléculas activas en receptores sst2.

Todas las publicaciones, incluyendo pero no limitándose a las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación se incorporan en esta solicitud como referencias como si cada publicación individual fuera individualmente y específicamente indicada para ser incorporada como referencia en este documento, como es plenamente establecido.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Condiciones, Hardware y Software para los sistemas analíticos de LCMS.

(I)

Hardware

Bomba de gradiente Agilent 1100

Inyector automático Agilent 1100

Detectores Agilent 1100 DAD

Desgasificador Agilent 1100

Horno Agilent 1100

Controlador Agilent 1100

Espectrómetro de masas Waters ZQ

Sedere Sedex 55, Sedere Sedex 85 o Polymer Labs PL-ELS-2100

Software

Waters MassLynx versión 4.0 SP2

Columna

5 La columna usada es una columna Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 50 mm

El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 3 µm

Disolventes

A : disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0.05%

B : disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0.05%

10 **Método**

El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 5 minutos.

Tiempo/minutos	% de B
0	3
0,1	3
4	97
4,8	97
4,9	3
5,0	3

Velocidad de flujo

El método mencionado anteriormente tiene una velocidad de flujo de 3ml/minuto

(II)

15 **Hardware**

Waters Acquity Manager de disolvente binario

Waters Acquity Manager de inyección

Waters Acquity PDA

Espectrómetro de masas Waters ZQ

20 Sedere Sedex 85, Sedere Sedex 75, Polymer Labs PL-ELS-2100

Software

Waters MassLynx versión 4.1

Columna

25 La columna usada es una Waters Acquity BEH UPLC C18, cuyas dimensiones son 2,1 mm x 50 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 1,7 µm

Disolventes

A : disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,05%

B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%

Lavado débil = 1: 1 metanol: agua

30 Lavado fuerte = agua

Método

El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 2 minutos.

Tiempo/minutos	% de B
0	3
0,1	3
1,5	97
1,9	97
2,0	3

- El método mencionado anteriormente tiene una velocidad de flujo de 1 ml/minuto
- El volumen de inyección para el método genérico es de 0,5 µl
- 5 • La temperatura de la columna es 40°
- El intervalo de detección por UV es de 220 a 330 nm

Condiciones para el sistema automático preparativo dirigido por la masa de acceso libre (MDAP)**(I)****Hardware**

- 10 Los instrumentos preparativos dirigidos por la masa de acceso libre consisten en lo siguiente:

1 bomba de gradiente Waters 600

1 inyector/collector Waters 2767

1 manager de reactivos Waters

1 espectrómetro de masas MicroMass ZQ

- 15 1 colector de desechos Gilson Aspec

1 detector de UV Gilson 115 post-fracción

1 sistema de ordenador;

Software

MicroMass MassLynx v4.0

- 20 Columna

La columna usada es normalmente una Supelco LCABZ++, cuyas dimensiones son 20 mm de diámetro interno por 100 mm de longitud. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 5 µm.

Disolventes

A: disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

- 25 B: disolvente orgánico = MeCN:agua 95:5 + ácido fórmico al 0,05%

disolvente para completar = MeOH: agua 80:20 + acetato amónico 50 mMolar

Disolvente para enjuagar la aguja = MeOH: agua: DMSO 80:10:10

Métodos

- 30 Uno de los cinco métodos puede utilizarse dependiendo del tiempo de retención analítico de los compuestos de interés.

Todos tienen un tiempo de ejecución de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos, seguido de una limpieza rápida de 5 minutos y un paso de reequilibración.

MDP 1,5-2,2 = 0-30% B

MDP 2,0-2,8 = 5-30% B

MDP 2,5-3,0 = 15-55% B

MDP 2,8-4,0 = 30-80% B

5 MDP 3,8-5,5 = 50-90% B

Velocidad de flujo

Todos los métodos anteriores tienen una velocidad de flujo de 20 ml/minuto

(II)

Hardware

10 Módulo binario de gradiente Waters 2525 Waters 515 Makeup Pump

Módulo de control de bomba de Waters

Inyector colector Waters 2767

Manager de fluidos de columna de Waters

Detector de red de fotodiodos Waters 2996

15 Espectrómetro de masas Waters ZQ

Colector de fracciones Gilson 202

Colector de desechos Gilson Aspec ·

Software

Waters MassLynx version 4 SP2

20 **Columna**

Las columnas usadas son Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 19 mm x 100 mm (pequeña escala) y 30 mm x 100 mm (gran escala). El tamaño de partícula de la fase estacionaria es de 5 µm.

Disolventes

A : disolvente acuoso = agua + ácido fórmico al 0,1%

25 B: disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico al 0,15%

disolvente para completar = metanol: agua 80:20

Disolvente para enjuagar la aguja = metanol

Métodos

30 Se han usado cinco métodos dependiendo del tiempo de retención analítico de los compuestos de interés. Tienen un tiempo de ejecución de 13,5 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos, seguido de una limpieza rápida de 3,5 minutos y un paso de reequilibración.

Gran/pequeña escala 1,0-1,5 = 5-30% B

Gran/pequeña escala 1,5-2,2 = 15-55% B

Gran/pequeña escala 2,2-2,9 = 30-85% B

35 Gran/pequeña escala 2,9-3,6 = 50-99% B

Gran/pequeña escala 3,6-5,0 = 80-99% B (en 6 minutos seguido de una limpieza rápida de 7,5 minutos y reequilibración)

Velocidad de flujo

Todos los métodos MDAP anteriores tienen una velocidad de flujo de 20 ml/minuto (pequeña escala) o de 40 ml/minuto(gran escala).

Gradientes superficiales

Gran 1,5 a 2,3 min = 13-29% B

5 Gran 1,9 a 2,3 min = 25-41 % B

Gran 2,3 a 2,6 min = 37-53% B

Gran 2,6 a 3,1 min = 49-65% B

Gran 3,1 a 3,6 min = 61-77% B

Condiciones usadas para RMN

10 **Hardware**

Bruker 400 MHz Ultrashield

Autoinyector Bruker B-ACS60

Consola Bruker Advance 400

Bruker DPX250

15 Bruker AVANCE 500

Bruker DRX600

Software

Interfaz de usuario - RMN Kiosk

Software de control - XWin RMN versión 3.0

20 **Cromatografía**

A menos que se especifique lo contrario, toda la cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando columnas de gel de sílice

Abreviaturas

BINAP - ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

25 t BuOH - *terc*-butanol

CDCl₃ - deuterocloroformo

CD₃OD - methanol-d₄

1,2-DCE – 1,2-dichloroetano,

DCM - diclorometano

30 DMSO-d₆ - dimetilsulfóxido-d₆

Et₂O - éter dietílico

EtOAc – acetate de etilo

EtOH - etanol

HCl – ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno

35 IMS – alcohol metilado industrial

KOH – hidróxido potásico

MeOH - metanol

MgSO₄ – sulfato magnésico

MnO₂ – dióxido de manganeso

NaCl- cloruro sódico

NaHCO₃ – bicarbonato de sodio

5 NaOH - hidróxido sódico

Na₂SO₄. – sulfato sódico

NH₃ - amoníaco

Pd/C - paladio sobre carbón

Pt/C - platino sobre carbón

10 SCX – intercambiador de cationes fuerte

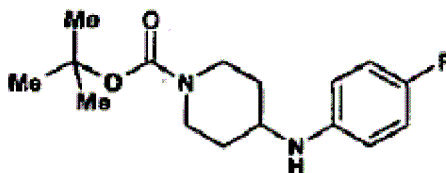
TFA – ácido trifluoroacético

THF - tetrahidrofurano

Xantphos - 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Descripción 1

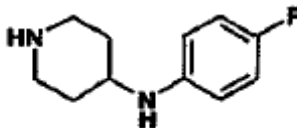
15 **1,1-Dimetiletil 4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D1)**



20 Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas una mezcla de 1,1-dimetiletil 4-oxo-1-piperidinocarboxilato (1 g, 5 mmoles), 4-fluoroanilina (0,56 g, 5 mmoles) y ácido acético (0,26 ml, 5 mmoles) en 1,2-DCE (30 ml). Se agregó luego tri(acetoxi)borohidruro de sodio (1,48 g, 7 mmoles) y se continuó la agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción fue lavada con agua, secada (MgSO₄) y luego concentrada al vacío para dar el compuesto del título como un sólido crudo (1,6 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 6,88 (2H, t), 6,54 (2H, dd), 4,04 (2H, m), 3,35 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,30 (2H, m).

Descripción 2

25 **N-(4-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D2)**

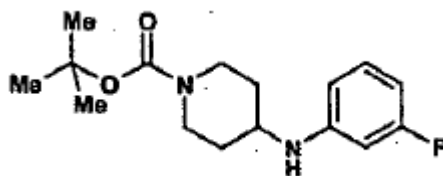


30 Se calentó a 60° C durante 24 horas una solución de 1,1-dimetiletil 4-[(4-fluorofenil)-amino]1-piperidinocarboxilato (D1) (1,6 g) en HCl 2M (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). Al enfriarla, se diluyó la solución con agua, se basificó con solución de NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,71 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 6,88 (2H, t), 6,54 (2H, dd), 3,30 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,69 (2H, ancho), 1,29 (2H, m).

Descripción 3

1,1-Dimetiletil 4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D3)

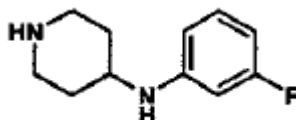
35



Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 1,1-dimetiletil 4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (1,91 g, 9,53 mmoles), 3-fluoroanilina (1,06 g, 9,53 mmoles) y ácido acético (0,55 ml, 9,53 mmoles) en 1,2-DCE (50 ml). Se agregó luego tri(acetoxi)borohidruro de sodio (1,48 g, 7 mmoles) y se continuó la agitación durante 24 horas. Se añadió después tri(acetoxi)borohidruro de sodio (2,82 g, 13,3 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas, y después se dejó reposar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con solución de NaHCO₃, secada sobre MgSO₄ y, a continuación, concentrada para dar el producto que se purificó por cromatografía en columna. Elución con 0-40% EtOAc/pentano dio el compuesto del título como un sólido blanco (2,3 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,08 (1H, q), 6,35 (3H, m), 4,04 (1H, s ancho), 3,65 (1H, s ancho), 3,38 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,34 (2H, m).

Descripción 4

N-(3-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D4)



Se calentó a 70° C una solución de 1,1-dimetiletil 4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D3) (2,30 g) en HCl 2M (5 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) con agitación durante la noche. Al enfriarla, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se diluyó con solución de NaOH 2M y se extrajo con EtOAc/ⁱBuOH 9:1 (x 2). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,33 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,07 (1H, q), 6,33 (3H, m), 3,83 (1H, s ancho), 3,33 (1H, s ancho), 3,12 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,30 (2H, m).

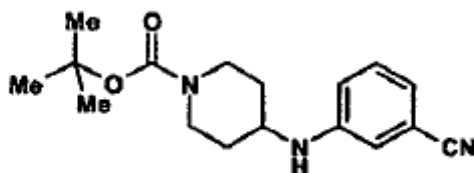
Descripción 4a

Hidrocloreto de N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (D4a)

Se añadió 3-fluoroanilina (28,38 ml, 0,296 moles) a una solución de 4-oxo-1-piperidinocarboxilato (60 g, 0,302 moles) en 1,2-DCE (600 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió tri(acetoxi)borohidruro de sodio (83 g, 0,392 moles) gradualmente a lo largo de 5 minutos y la mezcla se agitó durante 5,5 horas, después se vertió en una mezcla de HCl 2M (100 ml), agua (200 ml) y hielo (1 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido amarillo pálido, que fue disuelto en MeOH (400 ml) y tratado con HCl 2M (100 ml). La solución resultante fue agitada a 60° C durante la noche. Se agregó HCl 5M (100 ml) y se continuó la calefacción durante 7 horas más. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido graso amarillo. Esto fue recristalizado de MeOH/EtOAc para dar dos lotes del compuesto del título (42,6 g y 17,0 g). Estos lotes fueron entonces re-cristalizados de IMS/EtOAc y los lotes obtenidos se secaron al vacío a 50° C para dar el compuesto del título (49,0 g en total). δ_H (CD₃OD, 250 MHz) 7,54 (1H, q), 7,24 (2H, m), 7,15 (1H, t), 3,89 (1H, m), 3,54 (2H, d), 3,11 (2H, t), 2,24 (2H, d), 2,01 (2H, m).

Descripción 5

1,1-Dimetiletil 4-[(3-cianofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D5)

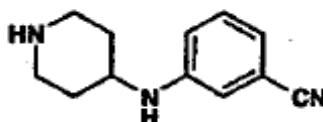


Se sonicó una mezcla de BINAP (560 mg, 0,9 mmoles), acetato de paladio (135 mg, 0,6 mmoles) y carbonato de cesio (2,932 g, 9 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml) durante 50 minutos. Se agregaron 1,1-dimetiletil 4-amino-1-piperidinocarboxilato (1,2 g, 6 mmoles) y 3-bromobenzonitrilo (1,638 g, 9 mmoles) y la mezcla se calentó a 105° C durante la noche bajo una atmósfera de argón. Al refrigerarlo, se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se dividió

entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, secó y concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna. La elución con un gradiente de 0-50% Et₂O/éter de petróleo dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,49 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,22 (1H, t), 6,95 (1H, dd), 6,77 (2H, m), 4,07 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,41 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,34 (2H, m). MS (ES): MH⁺ 302.

5 Descripción 6

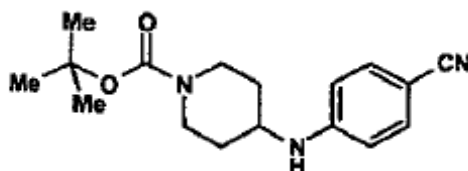
3-(4-Piperidinilamino)benzonitrilo (D6)



Se enfrió una solución de 1,1-dimetiletil 4-[(3-cianofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D5) (750 mg, 2,43 mmoles) en DCM (30 ml) en un baño de hielo y se agregó TFA (6 ml). La mezcla de reacción entonces fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cargó en un cartucho Isolute SCX. La elución con MeOH (100 ml) seguida de NH₃ 2M en MeOH (100 ml) dio el compuesto del título como un sólido blanco (613 mg). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,21 (2H, t), 6,93 (1H, m), 6,77 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,73 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,34 (2H, m). MS (ES): MH⁺ 202.

Descripción 7

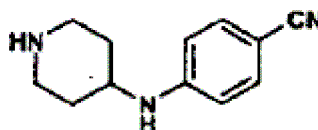
15 1,1-Dimetiletil 4-[(4-cianofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D7)



El compuesto de título fue preparado a partir de 1,1-dimetiletil 4-amino-1-piperidinocarboxilato y 4-bromobenzonitrilo utilizando un método similar al descrito para D5 en la descripción 5.

20 Descripción 8

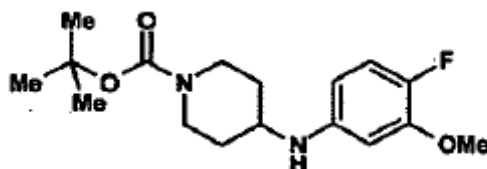
4-(4-Piperidinilamino)benzonitrilo (D8)



El compuesto del título se preparó a partir de 1,1-dimetiletil 4-[(4-cianofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D7) utilizando un método similar al descrito para D6 en la descripción 6 aunque también se llevó a cabo la purificación por cromatografía de columna.

Descripción 9

1,1-Dimetiletil 4-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D9)

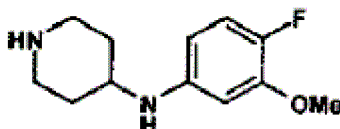


Se agitó a temperatura ambiente una solución de 1,1-dimetiletil 4-oxo-1-piperidinocarboxilato (1,41 g, 7,1 mmoles) y 4-fluoro-3-metoxianilina (1 g, 7,1 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió

tri(acetoxi)borohidruro de sodio (1,95 g, 9,2 mmoles), y se continuó la agitación durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó y luego se concentró al vacío. La cromatografía en columna eluyendo con 0-50% Et_2O /éter de petróleo dio el compuesto del título como un sólido blanco (1,45 g). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 6,89 (1H, dd), 6,22 (1H, dd), 6,09 (1H, m), 4,03 (2H, s ancho), 3,84 (3H, s), 3,36 (1H, s ancho), 2,92 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,32 (2H, m).

Descripción 10

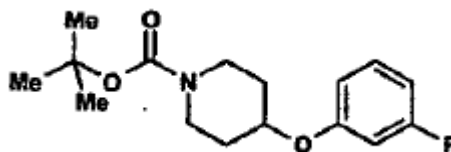
N-[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinamina (D10)



Se enfrió una solución de 1-1-dimetiletil 4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-1-piperidinocarboxilato (D9) (1,45 g, 4,48 mmoles) en DCM (16 ml) en un baño de hielo y se agregó TFA (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se dividió entre EtOAc y solución acuosa de NaHCO_3 saturada. La fase orgánica se lavó con más solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa acuosa se concentró a ~50% del volumen, se basificó adicionalmente con solución de NaOH 2M y se extrajo con EtOAc (x 2). Todas las fases orgánicas fueron combinadas y se lavaron con solución adicional de NaOH 2M, se secaron y concentraron para dar el compuesto del título como una goma naranja (1 g). δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) 6,86 (1H, dd), 6,33 (1H, dd), 6,03 (1H, m), 5,32 (1H, d), 3,74 (3H, s), 3,33 (1H, s ancho), 3,18 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,51 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,17 (2H, m). MS (ES): MH^+ 225.

Descripción 11

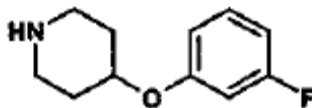
1,1-Dimetiletil 4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinocarboxilato (D11)



Se añadió a una solución de 1,1-dimetiletil 4-hidroxi-1-piperidinocarboxilato (24 g, 112 mmoles), 3-fluorofenol (5,6 g, 59 mmoles) y trifetilfosfina (31,4 g, 118 mmoles) en THF (100 ml), y di-isopropilazodicarboxilato (23,3 ml, 118 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana y luego el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con DCM, se agregó hexano y el precipitado resultante se separó por filtración. El filtrado fue concentrado al vacío y purificado mediante cromatografía en columna. Elución con DCM dio el compuesto del título (16,4 g, 87% puro). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,47 (9H, s), 1,76 (2H, m), 1,92 (2H, m), 3,35 (2H, ddd), 3,69 (2H, ddd), 4,44 (1H, m), 6,65 (3H, m), 7,20 (1H, m).

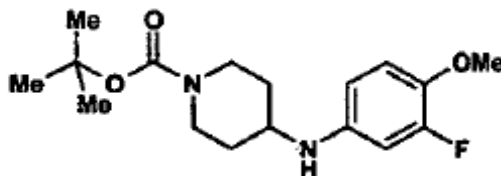
Descripción 12

4-[(3-Fluorofenil)oxi]piperidina (D12)

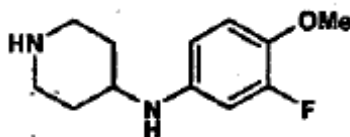


Se trató una solución de 1,1-dimetiletil 4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinocarboxilato (D11) (16,4 g, 55 mmoles) en DCM (200 ml) a 0° C con TFA (17 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó entonces al vacío y el residuo se dividió entre DCM y solución de NaOH 2M. La capa acuosa fue adicionalmente extraída con DCM (x 2) y las capas orgánicas combinadas concentradas al vacío. El residuo fue redisoluelto en DCM y extraído con HCl 2M (x 2) que fue después basificado con NaOH 2M y reextraído con DCM (x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (12 g). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,66 (2H, m), 2,01 (2H, m), 2,73 (2H, m), 3,14 (2H, m), 4,34, (1H, m), 6,68 (3H, m), 7,19 (1H, m), MS (ES): MH^+ 196. Todo el compuesto se diluyó con MeOH y se trató con HCl 1M en Et_2O para dar la sal de cloruro del compuesto del título (8,0g).

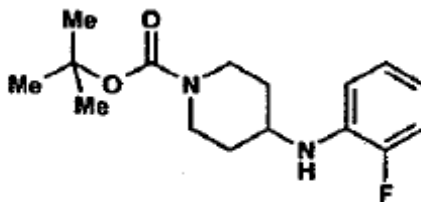
Descripción 13

1,1-Dimetiletil 4-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]amino]-1-piperidinocarboxilato (D13)

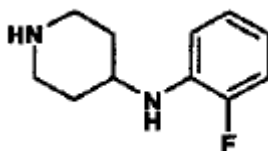
Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-oxo-1-piperidinocarboxilato y 3-fluoro-4-metoxianilina usando un método similar al descrito para D9 en la descripción 9.

5 Descripción 14**N-[3-Fluoro-4-(metiloxi)fenil]-4-piperidinamina (D14)**

10 Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]amino]-1-piperidinocarboxilato (D13) usando un método similar al descrito para D10 en la descripción 10.

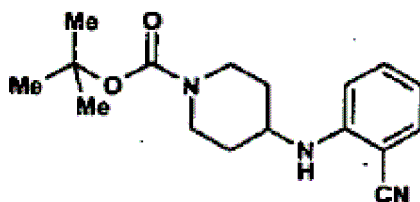
Descripción 15**1,1-Dimetiletil 4-[(2-fluorofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D15)**

15 Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-oxo-1-piperidinocarboxilato y 2-fluoroanilina usando un método similar al descrito para D3 en la descripción 3.

Descripción 16**N-(2-Fluorofenil)4-piperidinamina (D16)**

20 Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-[(2-fluorofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D15) usando un método similar al descrito para D4 en la descripción 4.

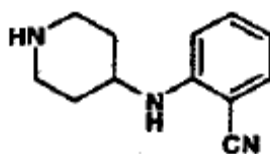
Descripción 17**1,1-Dimetiletil 4-[(2-cianofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D17)**



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-amino-1-piperidinocarboxilato y 2-bromobenzonitrilo usando un método similar al descrito para D5 en la descripción 5.

Descripción 18

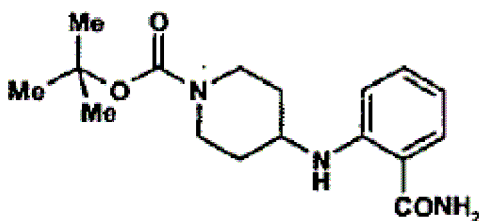
5 2-(4-Piperidinilamino)benzonitrilo (D18)



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-(2-cianofenil)amino-1-piperidinocarboxilato (D17) usando un método similar al descrito para D6 en la descripción 6.

Descripción 19

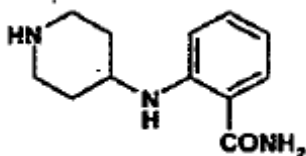
10 1,1-Dimetiletil 4-[(2-(aminocarbonil)fenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D19)



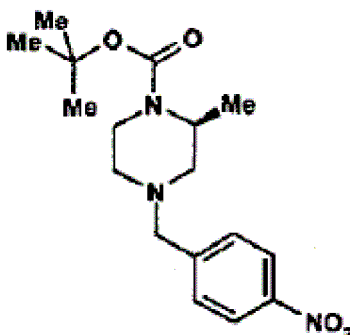
Se añadió a una solución de 1,1-dimetiletil 4-[(2-cianofenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D17) (355 mg, 1,18 mmoles) en EtOH (6 ml) a 40° C una solución de NaOH 2M (2,6 ml) seguido por una mezcla de solución de peróxido de hidrógeno (27% p/p, 3,7 ml) en agua (2,9 ml) y se agitó la reacción durante 2 horas. Se agregó otra solución de peróxido de hidrógeno (27% p/p, 3,7 ml) en agua (2,9 ml) y la reacción se agitó a 40° C durante 1,5 horas. Se añadió otra parte de la solución de peróxido de hidrógeno (27% p/p, 7,4 ml) en agua (5,8 ml) y se continuó la agitación y calefacción durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con solución saturada de NaCl acuosa (4 ml) y extraída con ^tBuOH (5 ml). El extracto orgánico fue diluido con EtOAc (15 ml), secado (MgSO₄) y concentrado. Cromatografía de columna eluyendo con 0-100% EtOAc/éter de petróleo dio el compuesto del título (150 mg). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,96 (1H, d ancho), 7,40 (1H, m), 7,31 (1H, m), 6,71 (1H, d), 6,57 (1H, t), 5,80 (2H, s ancho), 3,93 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,06 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,50 (2H, m), 1,47 (9H, s). MS (ES): MH⁺ 320.

Descripción 20

25 2-(4-Piperidinilamino)benzamida (D20)



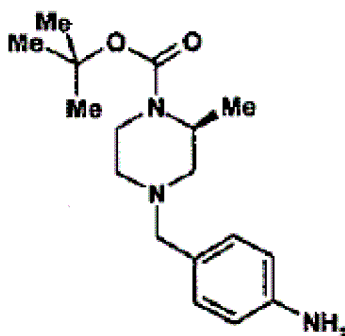
Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-[(2-(aminocarbonil)fenil)amino]-1-piperidinocarboxilato (D19) usando un método similar al descrito para D6 en la descripción 6.

Descripción 21**1,1-Dimetiletil (2S)-2-metil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D21)**

- 5 Se agitó una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (15,1 g, 0,1 moles), clorhidrato de 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (21,3 g, 0,09 moles), trietilamina (15 ml, 0,108 moles) y tri(acetoxi)borohidruro de sodio (42,4 g, 0,2 moles) en 1,2-DCE (500 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (200 ml) y la mezcla se agitó durante 20-30 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron.
- 10 Cromatografía en columna eluyendo con 0-20% EtOAC/hexano dio el compuesto del título como un aceite amarillo que cristalizó con el reposo (25,61 g). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 8,19 (2H, d), 7,53 (2H, d), 4,21 (1H, s ancho), 3,83 (1H, d), 3,62 (1H, d), 3,50 (1H, d), 3,13 (1H, td), 2,74 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,20 (1H, dd), 2,08 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,25 (3H, d).

Descripción 21: Método alternativo (A)**1,1-Dimetiletil (2S)-2-metil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D21)**

- 15 Se agitó una mezcla de 4-nitrobenzaldehído (30,22 g, 0,2 moles), 1-dimetiletil (2S)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (40,06 g, 0,2 moles) y tri(acetoxi)borohidruro de sodio (85 g, 0,4 moles) en 1,2-DCE (1 l) a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción fue tratada en porciones con una solución de NaHCO_3 (400 ml) durante un período de ~2 horas. Después de 30 minutos más, se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó y concentró para dar un aceite amarillo pálido viscoso. Purificación por cromatografía en columna eluyendo con 0%, 10% y 20% EtOAC/hexano dio el compuesto del título como un sólido cristalino amarillo (61,1 g).
- 20

Descripción 22**1,1-Dimetiletil (2S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D22)**

- 25 Se añadió a 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D21) (4,62 g, 13,78 mmoles) y KOH (7,79 g, 138,8 mmoles) en MeOH (100 ml) catalizador de Pd/C 10% húmedo (agua 50% p/p) (4 g) y la mezcla fue hidrogenada a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 40 minutos. El catalizador fue eliminado por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo fue dividido entre DCM y agua y la capa acuosa se extrajo con más DCM (x 2). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas y concentradas para dar el compuesto del título como una goma incolora (4,14 g) que se utilizó en el paso siguiente sin mayor purificación. δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,10 (2H, d), 6,64, (2H, d), 4,16 (1H, s ancho), 3,78 (1H, d), 3,62 (2H, s), 3,42 (1H, d), 3,28 (1H, d), 3,08, (1H, td), 2,74 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,06 (1H, dd), 1,95 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,21, (3H, d).
- 30

Descripción 22: Método alternativo (A)

1,1-Dimetiletil (2S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D22)

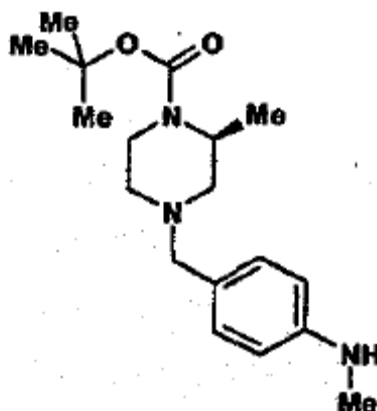
Se añadió a una solución de hidróxido de potasio (16,5 g, 0,29 moles) en agua (35 ml) catalizador de Pd/C al 10% seco (10 g). Se añadió MeOH (150 ml) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y presión atmosférica durante 15-20 minutos. Se añadió 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D21) (10 g, 29,8 mmoles) en MeOH (165 ml) y la reacción se hidrogenó durante un total de 5 horas. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con MeOH y agua y los filtrados/lavados se concentraron al vacío. El residuo fue dividido entre DCM y agua y la capa acuosa se extrajo con más DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y concentraron para dar el compuesto del título como una goma incolora (8,49 g) que se utilizó en el paso siguiente sin mayor purificación.

Descripción 22: Método alternativo (B)**1,1-Dimetiletil (2S)-4-[(4-aminofenil) metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D22)**

Se hidrogenó una mezcla de 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D21) 21,62 g, 0,0644 moles, trietilamina (40 ml) y catalizador de P/C al 5% (21 g, agua a 56% p/p) en MeOH (400 ml) a temperatura y presión atmosférica durante la noche. El catalizador fue eliminado por filtración y lavado con más MeOH. El filtrado se concentró *al vacío*, se volvió a disolver en DCM (200 ml) y se lavó con solución de NaOH 2M. El lavado acuoso fue extraído de nuevo con DCM (x2, 100 ml) y todas las fases orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, secaron y concentraron para dar el compuesto del título (19,53 g) que se utilizó en el paso siguiente sin mayor purificación.

Descripción 22: Método alternativo (C)**1,1-Dimetiletil (2S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D22)**

Se añadió a 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D21) (15 g, 44,8 moles) en MeOH (150 ml) y agua (150 ml) a 80° C cloruro de amonio (11,9 g, 0,224 moles) y polvo de hierro (7,5 g, 0,134 moles) con agitación vigorosa. La reacción se agitó a 80° C durante 2 horas y después se filtró a través de Celite® mientras estaba todavía caliente y el sólido del filtro fue lavado con más DCM. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa fue lavada con DCM (x 3). Las capas de DCM se combinaron, secaron (Na₂SO₄) y concentraron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna. La elución con 20-70% de EtOAc/éter de petróleo dio el compuesto del título como un sólido blanco (9,46 g).

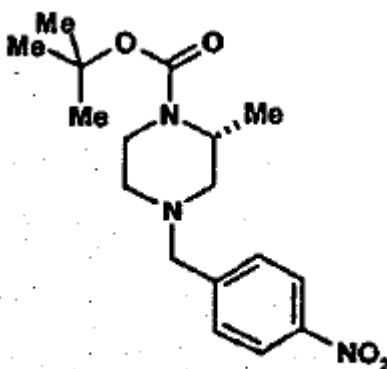
Descripción 23**1, 1-Dimetiletil (2S)-2-metil-4-[(4-(metilamino)fenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D23)**

Se agregó a 1,1-dimetiletil (2S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D22) (4,14 g, 13,56 mmoles) en MeOH seco (80 ml) a 50° C en atmósfera de argón, paraformaldehído (1,22 g, 40,67 mmoles) y metóxido de sodio (3,65 g, 67,78 mmoles). La mezcla se agitó durante ~24 horas y después se añadió borohidruro sódico (1,54 g, 40,67 mmoles) poco a poco y la reacción se agitó a 50° C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó acetona (10 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo fue dividido entre DCM y agua y la fase orgánica se lavó con salmuera, después se secó y concentró. La cromatografía de columna dio el compuesto del título como un sólido cristalino, incoloro (3,73 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,13 (2H, d), 6,57 (2H, d), 4,16 (1H, s ancho), 3,78 (1H, d), 3,67 (1H, s ancho), 3,42 (1H, d), 3,30 (1H, d), 3,08 (1H, td), 2,83 (3H, s), 2,75 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,06 (1H, dd), 1,94 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,21 (3H, d).

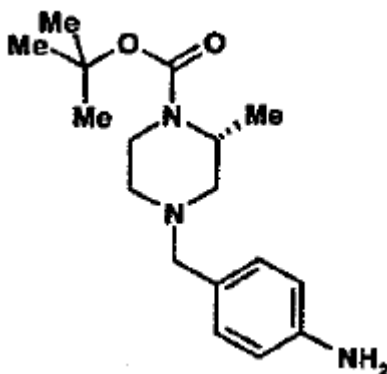
Descripción 23: método alternativo (A)

1,1-Dimetiletil (2S)-2-metil-4-[[4-(metilamino)fenil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D23).

Una mezcla de 1,1-dimetiletil (2S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D22) (7,45 g, 24,43 mmoles), paraformaldehído (2,202 g, 73,28 mmoles) y metóxido de sodio (6,597 g, 122,13 mmoles) en MeOH (150 ml) bajo una atmósfera de argón fue calentada a 50° C durante el fin de semana. Después de enfriada, se agregó borohidruro de sodio (1,848 g, 48,85 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50° C durante 1 hora luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetona hasta que no se observó más burbujeo, a continuación, la mezcla se concentró. El residuo fue dividido entre DCM y agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y diluyeron con MeOH (aproximadamente 20 ml) para facilitar la solubilidad, se secaron y concentraron para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (7,77 g).

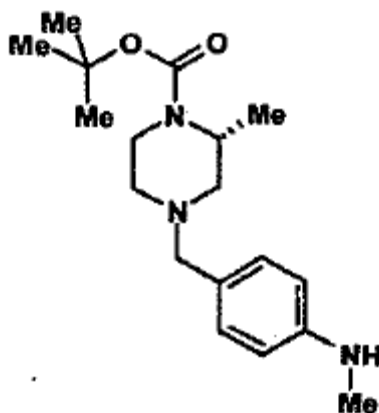
Descripción 24**1,1-Dimetiletil (2R)-2-metil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D24)**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-nitrobenzaldehído y 1,1-dimetiletil (2R)-2-metil-1-piperazinocarboxilato usando un método similar a aquel descrito para D21 en la Descripción 21. MS (ES): $[M-(CH_2=CMe_2)]^+ 280,2$ $[M-(CH_2=CMe_2)-CO_2]^+ 236,3$, ningún ion molecular.

Descripción 25**1,1-Dimetiletil (2R)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D25)**

Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2R)-2-metil-4-[(4-nitrofenil) metil]-1-piperazinocarboxilato (D24) utilizando un método similar al descrito para D22 en la Descripción 22 aunque se utilizó solución acuosa de KOH 2M en lugar de KOH sólido y el tiempo de reacción fue de 0,5 horas. MS (ES): $MH^+ 306,2$, $MNa^+ 328,2$.

Descripción 26**1,1-Dimetiletil (2R)-2-metil-4-[[4-(metilamino)fenil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D26)**



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2*R*)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D25) utilizando un método similar al descrito para D23 en la descripción 23A aunque la reacción fue calentada a 50° C durante 48 horas antes de la adición de borohidruro de sodio y 1,5 horas después de la adición. δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,13 (2H, d), 6,57 (2H, d), 4,16 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,42 (1H, d), 3,29 (1H, d), 3,08 (1H, td), 2,83 (3H, s), 2,75 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,07 (1H, dd), 1,94 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,21 (3H, d). MS (ES): 342,3 (MNa⁺), ningún ion molecular (MH⁺) observado.

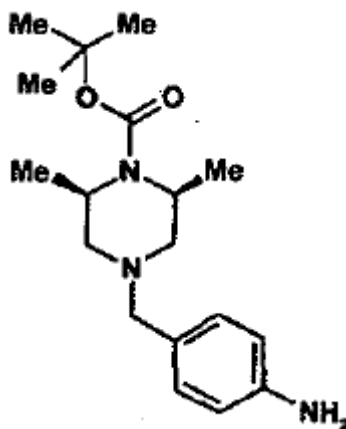
Descripción 27: Método alternativo (A)

1,1-Dimetiletil (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D27)

Se disolvió (3*R*,5*S*)-1-[(4-nitrofenil) metil]-3,5-dimetilpiperazina (D57) (4,278 g, 17,17 mmoles) en dioxano (180 ml) y se añadieron anhídrido Boc (7,494 g, 34,34 mmoles) y solución saturada acuosa de NaHCO₃ (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche; la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se dividió entre DCM y agua. La capa de DCM se separó y se extrajo la solución acuosa con DCM (x 2). Las capas de DCM se combinaron y secaron para producir un aceite amarillo (9,614 g). La mezcla se purificó pasándola a través de un cartucho SCX para producir un aceite amarillo (4,787 g) que era una mezcla del compuesto del título y producto no reaccionado D82. Este conjunto se disolvió en DCM (60 ml) y trietilamina (2,936 ml) y se añadió después el anhídrido de Boc (4,612 g, 21,13 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo argón. Se agregó resina PS-trisamina (6 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos; el polímero se separó por filtración y se eliminó el disolvente para producir un aceite amarillo (6,5621 g). La purificación por columna de cromatografía eluyendo con 0-50% Et₂O/éter de petróleo dio un sólido amarillo pálido (5,245 g). Este sólido se disolvió en MeOH y pasó a través de un cartucho SCX (70 g) que se lavó con MeOH, seguido por NH₃ 2M en MeOH. Se eliminó el disolvente para producir un sólido amarillo (3,833 g), que además fue purificado por cromatografía de columna. Elución con Et₂O/éter de petróleo 0-50% dio el compuesto del título como un sólido blanquecino cremoso (2,624 g). MS (ES): 294,3, +250,3, no se observó ningún ion molecular (MH⁺).

Descripción 28

1,1-Dimetiletil (2*R*,6*S*)-4-[(4-aminofenil)metil]-2,6-dimetil-1-piperazinocarboxilato (D28)

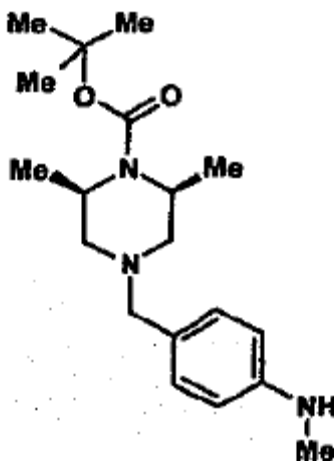


A una solución de 1,1-dimetiletil (2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D27) (2,62 g, 7,53 mmoles) en MeOH (25 ml) y agua (25 ml) calentada a 80° C se agregó polvo de hierro (1,26 g, 22,54 mmoles) y

cloruro de amonio (2,01 g, 37,58 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente a 80° C durante 1,5 horas y, a continuación, los residuos de hierro se eliminaron por filtración a través de Celite®. El filtrado se concentró y el residuo se dividió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo después con DCM (x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el producto bruto como una espuma amarilla (2,01 g). La cromatografía de columna eluyendo con 0-100% Et₂O/éter de petróleo dio el compuesto del título (1,694 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,12 (2H, d), 6,64 (2H, d), 4,05 (2H, m), 3,64 (2H, s ancho), 3,36 (2H, s), 2,59 (2H, d), 2,06 (2H, dd), 1,46 (9H, s), 1,27 (6H, d). MS (ES): MH⁺ 320,3, MNa⁺ 342,3.

Descripción 29

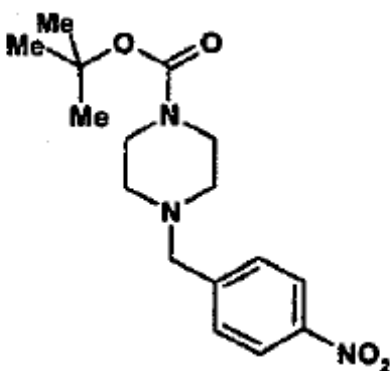
1,1-Dimetiletil (2R,6S)-2,6-dimetil-4-[[4-(metilamino)fenil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D29)



El compuesto del título se preparó a partir de 1,1-dimetiletil (2R,6S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2,6-dimetil-1-piperazinocarboxilato (D28) utilizando un método similar al descrito para D23 en la Descripción 23A aunque la reacción se calentó a 50° C durante 48 horas antes de la adición de borohidruro de sodio y durante 1 hora después de la adición. Después se añadió paraformaldehído (1 eq) y metóxido de sodio (1 eq); la reacción se calentó a 50° C durante 12 horas; se agregó después borohidruro de sodio (1 eq) y la reacción se calentó a 50° C durante 1 hora. δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,16 (2H, d), 6,57 (2H, d), 4,05 (2H, m), 3,70 (1H, s ancho), 3,36 (2H, s), 2,82 (3H, s), 2,59 (2H, d), 2,06 (2H, dd), 1,49 (9H, s), 1,27 (6H, d). MS (ES): 356,3, (MNa⁺), 234,3, ningún ion molecular (MH⁺) observado.

Descripción 30

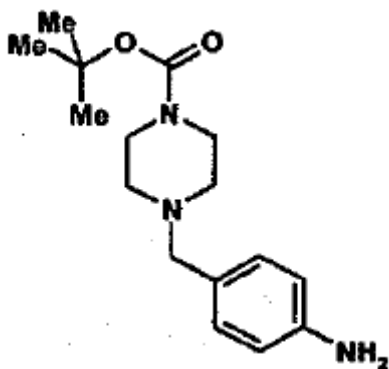
1,1-Dimetiletil 4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D30)



El compuesto del título se preparó a partir de 4-nitrobenzaldehído y 1,1-dimetiletil-1-piperazinocarboxilato utilizando un método similar a aquel descrito para D21 en la Descripción 21A aunque el producto fue purificado mediante cromatografía de columna seguido del paso por una columna de SCX eluida con MeOH y después NH₃ 2M en MeOH. MS (ES): 266,1, 222,2, no se observó ningún ion molecular (MH⁺).

Descripción 31

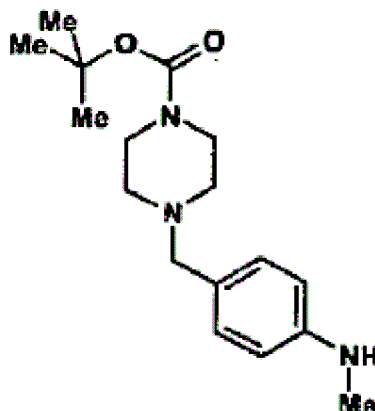
1,1-Dimetiletil 4-[(4-aminofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D31)



El compuesto del título se preparó a partir de 1,1-dimetiletil 4-[(4-nitrofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D30) usando un método similar a aquel descrito para D28 en la Descripción 28 aunque no fue requerida ninguna columna cromatográfica. MS (ES): MH^+ 292,1, MNa^+ 314,2.

Descripción 32

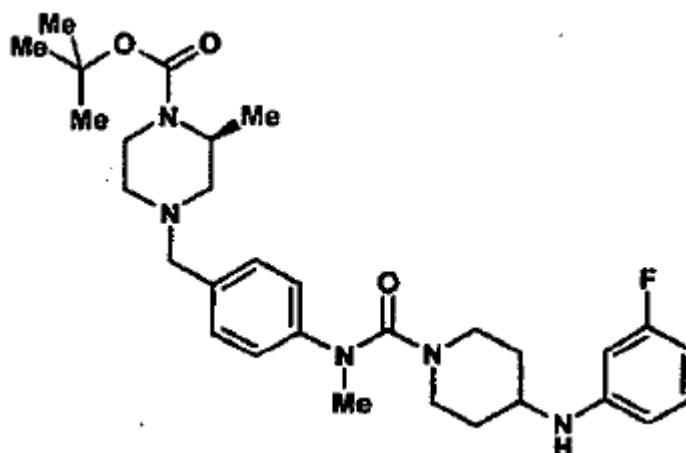
1,1-Dimetiletil 4-[[4-(metilamino)fenil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D32)



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil 4-[[4-(aminofenil)metil]-1-piperazinocarboxilato (D31) utilizando un método similar a aquel descrito para D23 en la Descripción 23A aunque la reacción se calentó a 50° C durante la noche antes de la adición de borohidruro de sodio y no se requirió cromatografía de columna. δ_H ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,11 (2H, d), 6,57 (2H, d), 3,69 (1H, s ancho), 3,40 (6H, m), 2,83 (3H, s), 2,36 (4H m), 1,45 (9H, s) [valores de δ corregidos para TMS incorrectamente referido en 0,58 ppm en el espectro]. MS (ES): 206,2, ningún ion molecular (MH^+) observado.

Descripción 33

1,1-Dimetiletil (2S)-4-[(4-[[4-(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]carbonil)(metil)amino]fenil]metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D33)



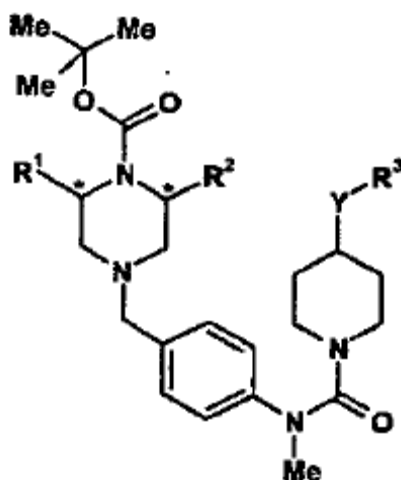
A una solución de 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-[[4(metilamino)fenil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D23) (0,12 g, 0,38 mmoles) en DCM (5 ml) se agregó NaHCO₃ en solución saturada acuosa (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 0° C. La mezcla se dejó estar y se separó, después se inyectó una solución de fosgeno en tolueno (0,398 ml, 20% en tolueno, 0,752 mmoles) en la fase orgánica de la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante otros 10 minutos. El exceso de fosgeno se eliminó burbujeando argón a través de la mezcla. Las fases fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar un aceite amarillo pálido (57 mg). Este conjunto fue disuelto en 1,2-DCE (5 ml) y agregado al clorhidrato de N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (D4a) (78 mg, 0,341 mmoles) y trietilamina (0,105 ml, 0,753 mmoles). La mezcla se calentó a 140° C en un reactor de microondas durante 5 minutos. Se agregó resina de PS-trisamina (0,2 g) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La resina fue eliminada por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como un aceite amarillo (227 mg). La cromatografía en columna eluida con EtOAc/éter de petróleo 0-60% dio el compuesto del título como un aceite incoloro (67 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,29 (2H, d), 7,04 (3H, m), 6,32 (2H, m), 6,21 (1H, m), 4,18 (1H, s ancho), 3,80 (3H, m), 3,60 (1H, m), 3,49 (1H, d), 3,37 (1H, d), 3,28 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,10 (1H, td), 2,75 (3H, m), 2,56 (1H, d), 2,12 (1H, dd), 2,01 (1H, td), 1,87 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,23 (3H, d), 1,17 (2H, m), MS (ES): MH⁺ 540.

Description 33: Método alternativo (A)

1,1-Dimetiletil (2S)-4-([4-([4-(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil)carbonyl(metil)amino]fenil]metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D33)

A 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-[[4-(metilamino)fenil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D23) (4,255 g, 13,319 mmoles) en DCM seco (100 ml) fue añadido NaHCO₃ en solución saturada acuosa (100 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente con refrigeración en un baño de hielo durante 10 minutos. Las capas se permitieron que se separaran y después se añadió solución de fosgeno en tolueno (20%, 1,85 M, 12,813 ml, 24,216 mmoles) directamente a la capa orgánica. La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos, luego se separó la fase orgánica y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron para dar un sólido blanco. Este material se disolvió en 1,2-dicloroetano (80 ml) y se añadió N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (D4) (2,352 g, 12,108 mmoles) seguido por trietilamina (1,685 ml, 12,108 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó estar durante la noche bajo argón. La mezcla se trató después con resina de PS-trisamina (4,16 g) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El polímero se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto bruto como una goma amarilla (10,375 g). Este material fue combinado con el producto bruto (10,499 g) obtenido de una segunda preparación llevada a cabo a la misma escala en paralelo. Los productos combinados brutos fueron purificados por columna de cromatografía eluida con 0-80% de EtOAc/éter de petróleo para dar el compuesto del título como una goma espumosa crema (8,281 g). El espectro de masas y los datos espectroscópicos de ¹H RMN fueron consistentes con los previamente obtenidos para el producto de la descripción 33.

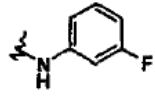
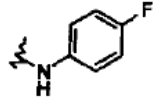
Se prepararon los siguientes intermedios, D34-D47, a partir de los intermedios apropiados de anilina y piperidina como se indica en la tabla utilizando métodos similares al descrito para la descripción 33 en la Descripción 33. Los compuestos poseen la estructura general:



Donde R^1 , R^2 y R^3 son como se indican en la tabla a continuación

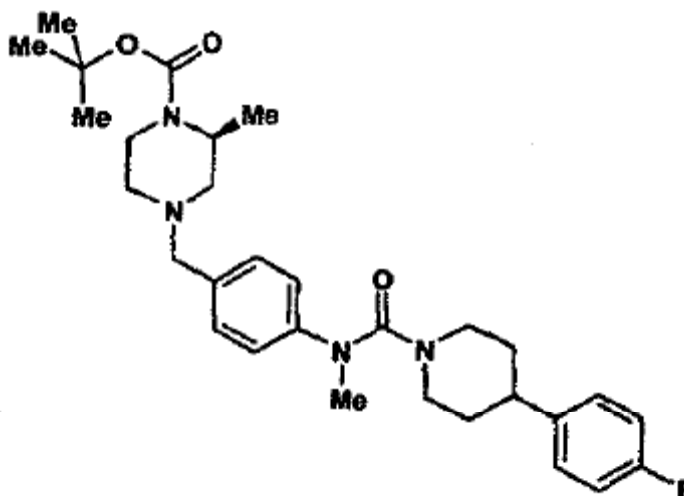
Descripción	Intermedios		Compuesto	R^1	R^2	YR^3	MH^+
	Anilina	Piperidina					
D34	D23	D2	1,1-dimetiletil (2S)-4-((4-(((4-((4-fluorofenil)amino)-1-piperidinil)carbonil)(metil)amino)fenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)-Me		540
D35	D23	D6	1,1-dimetiletil (2S)-4-((4-(((4-((3-cianofenil)amino)-1-piperidinil)carbonil)(metil)amino)fenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)-Me		547
D36	D23	D16	1,1-dimetiletil (2S)-4-((4-(((4-((2-fluorofenil)amino)-1-piperidinil)carbonil)(metil)amino)fenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)-Me		540
D37	D23	D8	1,1-dimetiletil (2S)-4-((4-(((4-((4-cianofenil)amino)-1-piperidinil)carbonil)(metil)amino)fenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)-Me		547

D38	D23	D20	1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[[({4-([2-aminocarbonil]fenil)amino]-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)- Me		565
D39	D23	D12	1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[[({4-([3-fluorofenil]oxi)-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)- Me		541
D40	D23	D18	1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[[({4-([2-cianofenil]amino)-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)- Me		547
D41	D23	D14	1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[[({4-([3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]amino)-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)- Me		570
D42	D23	D10	1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[[({4-([4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino)-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(S)- Me		570
D43	D26	D4	1,1-dimetiletil (2R)-4-({4-[[({4-([3-fluorofenil]amino)-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato	H	(R)- Me		540
D44	D29	D4	1,1-dimetiletil (2R,6S)-4-({4-[[({4-([3-fluorofenil]amino)-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-2,6-dimetil-1-piperazinocarboxilato	(R)- Me	(S)- Me		554
D45	D32	D6	1,1-dimetiletil 4-({4-[[({4-([3-cianofenil]amino)-1-piperidinil)carbonil]}(metil)amino]fenil}metil)-1-piperazinocarboxilato	H	H		533

D46	D32	D4	1,1-dimetiletil 4-({4-([4-(3-fluorofenil) amino]-1-piperidinil)carbonil}(metil)amino)fenil)metil)-1-piperazinocarboxilato	H	H		526
D47	D32	D2	1,1-dimetiletil-4-({4-([4-(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil)carbonil}(metil)amino)fenil)metil)-1-piperazinocarboxilato	H	H		526

Descripción 48

1,1-Dimetiletil (2S)-4-({4-([4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil)carbonil}(metil)amino)fenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D48)



5

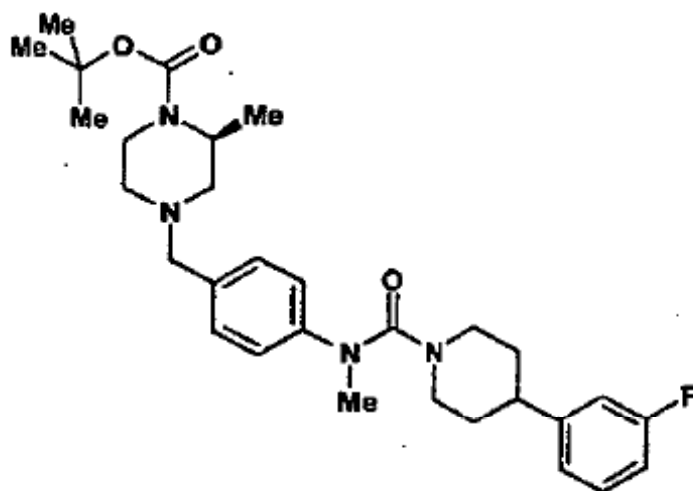
A una solución de 1,1-dimetiletil {2S}-2-metil-4-([4-(metilamino)fenil]metil)-1-piperazinocarboxilato (D23) (100 mg, 0,31 mmoles) en DCM (5 ml) se añadió solución saturada acuosa de NaHCO₃ (5 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos a 0° C. La mezcla se dejó estar y una solución de fosgeno en tolueno (0,327 ml, 20% en tolueno, 0,63 mmoles) se inyectó en la capa de DCM de la mezcla de reacción. La mezcla se agitó unos 10 minutos más y la capa de DCM se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en 1,2-DCE (5 ml) y se añadió clorhidrato de 4-{4-fluorofenil}piperidina (74 mg, 0,34 mmoles) y trietilamina (0,083 ml, 0,63 mmoles). La mezcla se calentó a 120° C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM/agua y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un aceite bruto incoloro (189 mg). La cromatografía en columna eluida con 0-10% EtOAc/ éter de petróleo dio el compuesto del título como un aceite incoloro (156 mg), MS (ES): MH⁺ 525,3.

15

Descripción 49

1,1-Dimetiletil (2S)-4-({4-([4-(3-fluorofenil)-1-piperidinil)carbonil}(metil)amino)fenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D49)

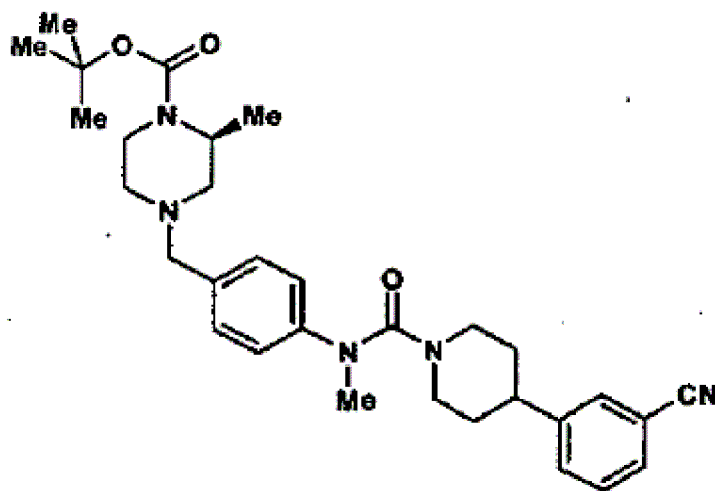
20



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-{{4-(metilamino)fenil}metil}-1-piperazinocarboxilato (D23) y 4-(3-fluorofenil)piperidina utilizando un método similar al descrito para D48 en la Descripción 48. MS (ES): MH^+ 525,2.

5 Descripción 50

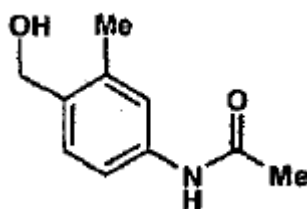
1,1-Dimetiletil (2S)-4-({[4-(3-cianofenil)-1-piperidinil]carbonil}(metil)amino)fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D50)



10 Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-{{4-(metilamino)fenil}metil}-1-piperazinocarboxilato (D23) y 4-(3-cianofenil)piperidina utilizando un método similar al descrito para D48 en la Descripción 48. MS (ES): MH^+ 532,4.

Descripción 51

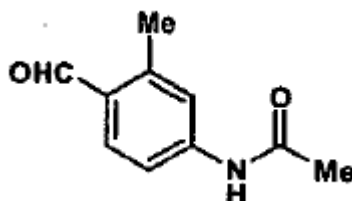
N-[4-(Hidroximetil)-3-metilfenil]acetamida (D51)



Se suspendió el ácido 4-(acetilamino)-2-metilbenzoico (2 g, 10,4 mmoles) en THF (50 ml) y el complejo de borano-THF (1M en THF, 26 ml 26 mmoles) fue añadido gota a gota en unos 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, se apagó con agua (52 ml) y extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el producto bruto que fue purificado mediante cromatografía en columna. Elución con 0-100% EtOAc/éter de petróleo dio el compuesto del título como un sólido crema (0,379 g). δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 7,36 (2H, d), 7,25 (1H, d), 4,57 (2H, s), 2,31 (3H, s), 2,10 (3H, s). MH^+ 180,2.

Descripción 52

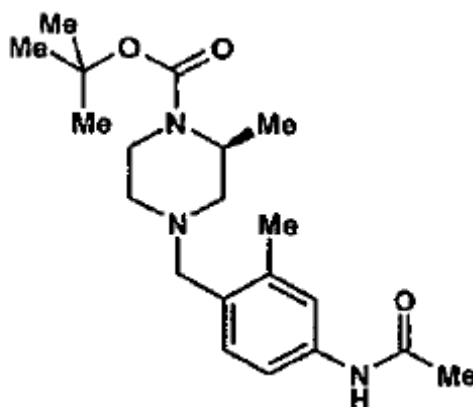
N-(4-Formil-3-metilfenil)acetamida (D52)



N-[4-(Hidroximetil)-3-metilfenil]acetamida (D51) (0,36 g, 2 mmoles) y dióxido de manganeso (0,875 g, 10 mmoles) fueron combinados en acetonitrilo (16 ml) y calentados a 120°C en el microondas durante 7 minutos. El MnO₂ fue descartado por filtrado y la mezcla de reacción se concentró para dar el producto bruto que fue purificado mediante cromatografía de columna. La elución con 0-100% EtOAc/éter de petróleo dio el compuesto del título como un sólido crema (0,326 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 10,27 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,45 (1H, s), 7,35 (1H, s ancho), 2,66 (3H, s), 2,20 (3H, s). MH^+ 178,2.

Descripción 53

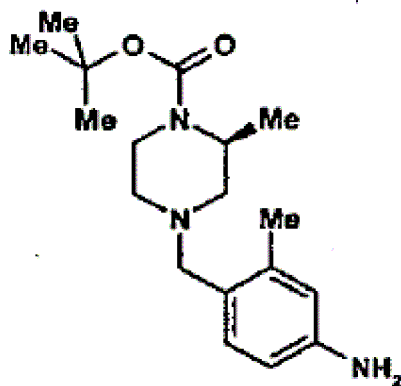
1.1-Dimetiletil (2S)-4-[[4-(acetilamino)-2-metilfenil]metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D53)



N-(4-formil-3-metilfenil)acetamida (D52) (326 mg, 1,8 mmoles), clorhidrato de 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (436 mg, 1,8 mmoles), trietilamina (0,282 ml, 2 mmoles) y tri(acetoxi) borohidruro de sodio (781 mg, 3,7 mmoles) se agitaron juntos en 1,2-DCE (15 ml) durante 17 horas. Se añadió solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. La capa orgánica fue separada y lavada con agua y salmuera, luego secada y concentrada para dar el producto bruto que fue purificado mediante cromatografía. Elución con 0-100% EtOAc/éter de petróleo dio el compuesto del título como un aceite incoloro (573 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz), 7,27 (2H, m), 7,16 (1H, d), 7,11 (1H, s ancho), 4,17 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,36 (2H, s), 3,02 (1H, m), 2,70 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,17 (4H, m), 1,95 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,18 (3H, d). MH^+ 362,3.

Descripción 54

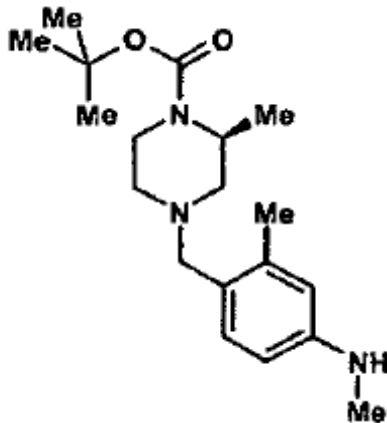
1,1-Dimetiletil (2S)-4-[[4-amino-2-metilfenil]metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D54)



1,1-Dimetiletil (2S)-4-[[4-(acetilamino)-2-metilfenil]metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D53) (497 mg, 1,4 mmoles) y KOH (1M solución acuosa, 5 ml) fueron combinados en MeOH (5 ml) y calentados a 140° C durante 1 hora en un reactor de microondas. La mezcla de reacción fue diluida con MeOH (5 ml) y calentada durante un total de 4 horas 55 minutos a 130° C en el microondas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el MeOH y se fraccionó entre DCM y agua. La capa orgánica se secó y concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna. Elución con 0-100% éter dietílico/éter de petróleo seguido de una columna flash con 10% (NH₃ 2M en MeOH) en DCM dio el compuesto del título como un aceite amarillo (233 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 6,97 (1H, d), 6,52 (1H, d), 6,46 (1H, dd), 4,17 (1H, s ancho), 3,76 (1H, d), 3,57 (2H, s ancho), 3,29 (2H, m), 3,01 (1H, td), 2,70 (1H, d), 2,56 (1H, d), 2,30 (3H, s), 2,10 (1H, dd), 1,90 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,18 (3H, d). MS (AP⁺): 342,3 (MNa⁺), no se observó ningún ión molecular (MH⁺).

Descripción 55

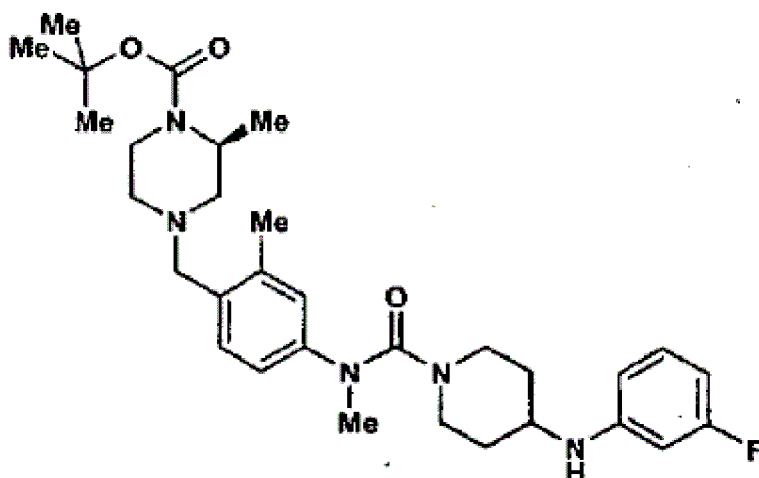
1,1-Dimetiletil (2S)-2-metil-4-[[2-metil-4-(metilamino)fenil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D55)



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2S)-4-[[4-amino-2-metilfenil]metil]-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D54) utilizando un método similar al descrito para D23 en la Descripción 23A aunque la reacción se calentó a 50° C durante 16 horas antes de la adición del borohidruro de sodio y 5,5 horas después de la adición. δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,00 (1H, d), 6,45 (1H, d), 6,39 (1H, dd), 4,17 (1H, s ancho), 3,76 (1H, d), 3,57 (1H, s ancho), 3,33 (1H, d), 3,27 (1H, d), 3,01 (1H, td), 2,82 (3H, s), 2,71 (1H, d), 2,58 (1H, d), 2,32 (3H, s), 2,11 (1H, dd), 1,90 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,17 (3H, d). MS (AP⁺): 356,2 (MNa⁺), 234,2, ningún ión molecular (MH⁺) observado.

Descripción 56

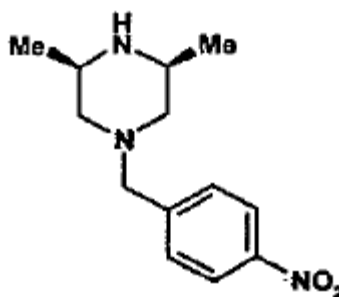
1,1-Dimetiletil (2S)-4-((4-((4-((3-fluorofenil)amino)-1-piperidinil)carbonil)(metil)amino)-2-metilfenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D56)



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2*S*)-2-metil-4-[[2-metil-4-(metilamino)fenilmetil]-1-piperazinocarboxilato (D55) y *N*-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (D4) utilizando un método similar al descrito para D48 en la Descripción 48. MS (ES): MNa^+ 576,2, MH^+ 554,3.

5 Descripción 57

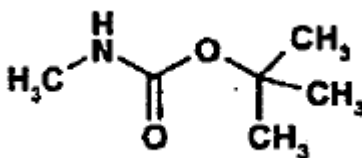
(3*R*,5*S*)-1-[(4-Nitrofenil)metil]-3,5-dimetilpiperazina (D57)



El compuesto del título se preparó a partir de 4-nitrobenzaldehído y (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazina utilizando un método similar al descrito para D21 en la Descripción 21A. MS (ES): MH^+ 250,2.

10 Descripción 58

1,1-Dimetiletil metilcarbamato (D58)

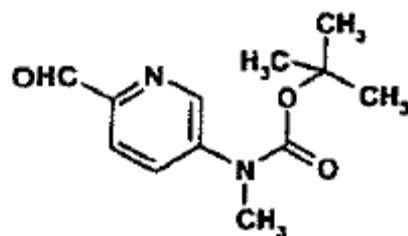


A una solución de anhídrido de Boc (7,5 g, 34,36 mmoles) en DCM (40 ml) se agregó metilamina (173 ml, solución 2M en THF, 345 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente y el exceso de metilamina fueron eliminados al vacío y se agregó HCl 2M diluido (10 ml). La capa acuosa fue extraída con DCM (x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,791 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 4,58 (1H, s ancho), 2,73 (3H, d), 1,44 (9H, s).

15 Descripción 59'

1,1-Dimetiletil (6-formil-3-piridinil)metilcarbamato (D59)

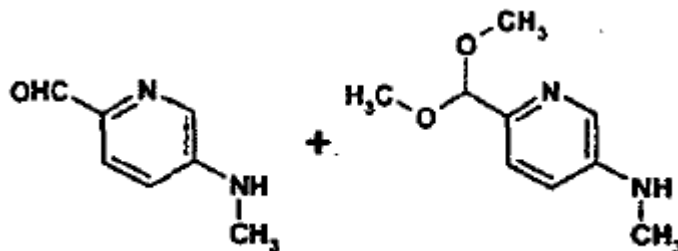
20



Una mezcla de 5-bromo-2-piridinocarbaldehído (1,5 g, 8,064 mmoles), 1-1-dimetiletilmetilcarbamato (D58) (1,267 g, 9,677 mmoles), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0), (0,148 g, 0,161 mmoles), xantphos (0,373 g, 0,645 mmoles) y carbonato de cesio (3,678 g, 11,289 mmoles) en dioxano (35 ml) se calentó a 110° C durante la noche bajo una atmósfera de argón. El disolvente se eliminó al vacío con refrigeración y el residuo se dividió entre EtOAc y agua. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó y concentró para dar el producto bruto que fue purificado mediante cromatografía en columna. Elución con 0-50% éter/éter de petróleo dio el compuesto del título como un aceite marrón (0,977 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 10,01 (1H, s), 8,79 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,86 (1H, dd), 3,40 (3H, s), 1,53 (9H, s). MS (ES): 259,1 (MNa⁺), 181,2, ningún ion molecular (MH⁺) observado.

Descripción 60

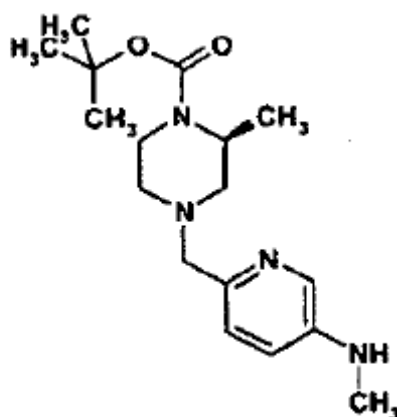
5-(Metilamino)-2-piridinocarbaldehído y 6-[bis(metiloxi)metil-N-metil-3-piridinamina (D60)



A una solución de 1,1-dimetiletil (6-formil-3-piridinil)metilcarbamato (D59) (0,977 g, 4,139 mmoles) en DCM (80 ml) se agregó TFA (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se extrajo con metanol y se eluyó a través de una columna SCX (10 g) con metanol, y después con NH₃ 2M en solución de metanol. La fracción amoniacal se concentró para dar un aceite amarillo (0,622 g) que era una mezcla de aproximadamente 1:1 de los compuestos del título y se utilizó directamente en el siguiente paso. MS (ES⁺): aldehído -137 (MH⁺); acetal -151. MS (AP⁺): aldehído-137 (MH⁺); acetal-205 (MNa⁺), 151.

Descripción 61

1,1-Dimetiletil (2S)-2-metil-4-[[5-(metilamino)-2-piridinil]metil]-1-piperazinocarboxilato (D61)

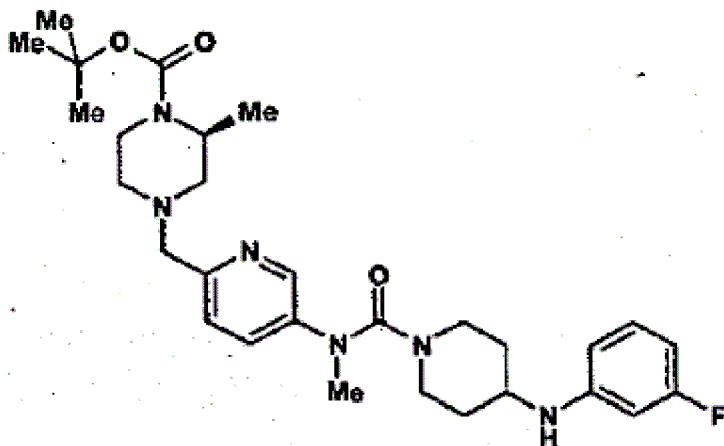


Una mezcla de 5-(metilamino)-2-piridinocarbaldehído y 6-[bis(metiloxi)metil]-N-metil-3-piridinamina (D60) (0,622 g), 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (0,910 g, 4,552 mmoles) y trietilamina (0,418 g, 4,139 mmoles) en 1,2-DCE (40 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió tri(acetoxi) borohidruro de sodio (1,14 g, 5,38 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se

diluyó con DCM y lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua. La capa orgánica se secó y concentró para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna. Elución con 0-100% EtOAc/éter de petróleo dio el compuesto del título como un aceite amarillo/marrón (0,542 g). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,96 (1H, d), 7,23 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 4,17 (1H, s ancho), 3,80 (2H, d), 3,58 (1H, d), 3,45 (1H, d), 3,12 (1H, td), 2,86 (3H, s), 2,76 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,18 (1H, dd), 2,07 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,23 (3H, d). MS (ES): MH^+ 321,4

Descripción 62

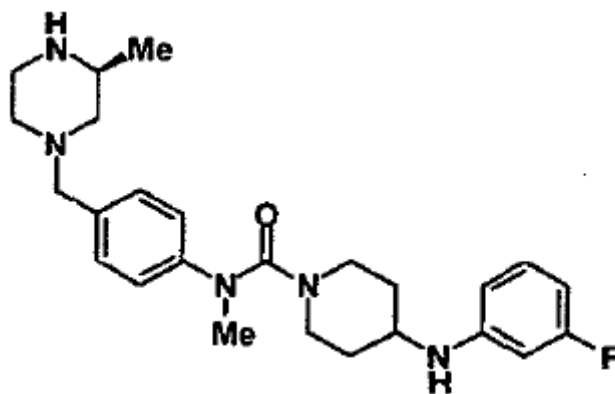
1,1-Dimetiletil (2S)-4-({5-[[{4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}]carbonil}(metil)amino]-2-piridinil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D62)



- 10 Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2S)-2-metil-4-{{5-(metilamino)-2-piridinil}metil}-1-piperazinocarboxilato (D61) y N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (D4) mediante un procedimiento similar al que se describió para D33 en la Descripción 33A. MS (ES): MH^+ 541,4.

Ejemplo 1

4-[(3-Fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[[{3S)-3-metil-1-piperazinil}]metil]fenil)-1-piperidinocarboxamida (E1)



- 15 Una solución de 1,1-dimetiletil (2S)-4-{{4-[[{4-[(3-fluorofenil)amino]-1-(piperidinil)]carbonil}(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D33) (67 mg, 0,124 mmoles) en DCM (2,5 ml) y TFA (0,5 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La capa acuosa fue además extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar el producto bruto como un aceite amarillo pálido. La cromatografía de columna eluida con 0-10% (NH_3 2M en MeOH)/DCM dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (44 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,27 (2H, d), 7,05 (3H, m), 6,34 (1H, m), 6,29 (1H, m), 6,21 (1H, m), 3,77 (2H, d), 3,62 (1H, d), 3,47 (2H, m), 3,38 (1H, m), 3,21 (3H, s), 2,93 (3H, m), 2,75 (3H, m), 2,20 (1H + H_2O , s ancho), 2,05 (1H, td), 1,85 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,16 (2H, m), 1,04 (3H, d). MS (ES): MH^+ 440,2.
- 20 Este conjunto fue disuelto en DCM y tratado con HCl 1M en Et_2O (100 μl). El disolvente se eliminó al vacío para dar la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido blanco (47 mg). MS (ES): MH^+ 440,2.
- 25

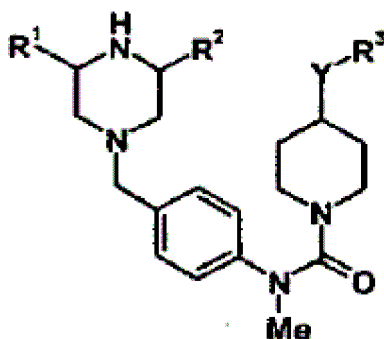
Ejemplo 1: Método alternativo (A)**4-[(3-Fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida (E1)**

1,1-Dimetiletil (2S)-4-({4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}carbonil)(metil)amino}fenil}metil-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D33) (9,337 g, 17,322 mmoles) se disolvió en DCM (144 ml) y enfrió con un baño de hielo. Se añadió lentamente TFA (36 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas bajo argón. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron para dar el compuesto del título como una espuma coloreada cremosa (7,82 g). MS (ES): MH⁺ 440,3.

Una parte de este material (6,802 g) fue extraída en EtOAc (200 ml) lo que condujo a la cristalización rápida. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo cristalino fue disuelto nuevamente en DCM (100 ml) para dar una solución amarilla pálida. El tratamiento con HCl 1M en Et₂O (15,49 ml) inicialmente dio un precipitado que al término de la adición, formó una solución homogénea. La solución se concentró al vacío para dar un semisólido que fue triturado con EtOAc (200 ml) y vigorosamente agitado a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado granular blanco resultante fue recogido por filtración y lavado con EtOAc después secado al vacío a 40° C aproximadamente 30 minutos para dar la sal de clorhidrato del compuesto del título (4,27 g). δ_H (CD₃OD, 400 MHz) 7,55 (2H, d), 7,22 (2H, d), 7,16 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 6,49-6,57 (2H, m), 4,19 (2H, s), 3,30 (2H, d), 3,69 (1H, m), 3,59 (1H, m), 3,45 (4H, m), 3,20 (3H, s), 3,10 (1H, m), 2,91 (1H, m), 2,83 (2H, t), 1,85 (2H, d), 1,35 (3H, d), 1,30 (2H, m).

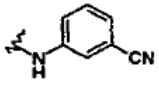
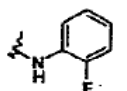
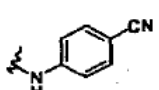
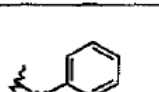
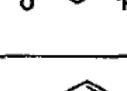
Los siguientes ejemplos. E2-E15 se prepararon a partir del intermedio adecuado, como se indica en la tabla, utilizando métodos similares al descrito para E1 en el ejemplo 1 con tiempos de reacción como se indica en la tabla.

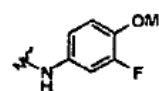
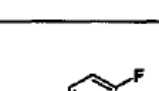
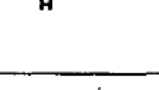
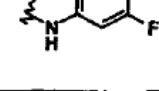
Los compuestos poseen la estructura general:

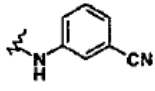
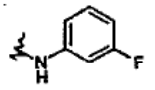
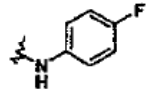


Donde R¹, R² y R³ son como se indica en la tabla a continuación

Ejemplo	Intermedio	Tiempo de reacción	Compuesto	R ¹	R ²	YR ³	MH ⁺
E2	D34	1h	4-[(4-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida	H	(S)-Me		440

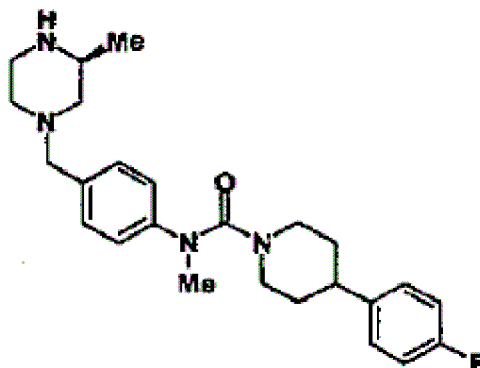
E3	D35	1h	4-[(3-cianofenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		447
E4	D36	1.5h	4-[(2-fluorofenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		440
E5	D37	3h	4-[(4-cianofenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		447
E6	D38	2h	4-[(2-(aminocarbonil)fenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		465
E7	D39	2h	4-[(3-fluorofenil)oxi]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		441
E8	D40	2h	4-[(2-cianofenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		447

E9	D41	2h	4-[[3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		470
E10	D42	2h	4-[[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>S</i>)-Me		470
E11	D43	2h	4-[(3-fluorofenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(4-[[[(3 <i>R</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	(<i>R</i>)-Me		440
E12	D44	1.5h	<i>N</i> -(4-[[[(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil]-4-[(3-fluorofenil)amino]- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -1-piperidinocarboxamida	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)-Me		454

E13	D45	3h	4-[(3-cianofenil)amino]-N-metil-N-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	H		433
E14	D46	3.5h	4-[(3-fluorofenil)amino]-N-metil-N-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	H		426
E15	D47	3.5h	4-[(4-fluorofenil)amino]-N-metil-N-[4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1-piperidinocarboxamida	H	H		426

Ejemplo 16**4-(4-Fluorofenil)-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil)-1-piperidinocarboxamida (E16)**

5

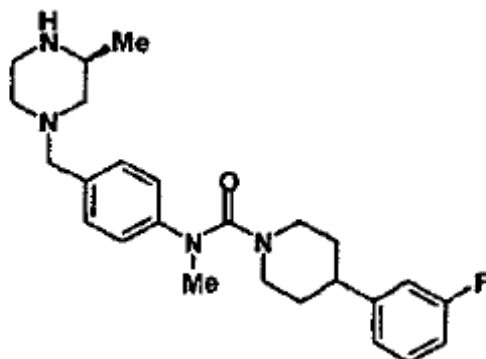


10

15

Una solución de 1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[(4-(4-fluorofenil)-1-piperidinil]carbonil}(metil)amino)fenil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D48) (156 mg, 0,3 mmoles) en DCM seco (20 ml) y TFA (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente bajo argón durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y diluyó con DCM/agua. La capa acuosa se separó y basificó a pH 14 con NaOH concentrada, se extrajo con DCM (x 3), se secó (Na₂SO₄) y por concentración dio un aceite incoloro (111 mg). La purificación por columna de cromatografía eluida con 0-10% (MeOH/NH₃ en DCM) / DCM dio el compuesto del título como un aceite incoloro (92 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,29 (2H, d), 7,06 (4H, m), 6,95 (2H, m), 3,95 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,23 (3H, s), 2,82-2,97 (3H, m), 2,74 (2H, d), 2,65 (2H, m), 2,52 (1H, m), 2,02 (1H, td), 1,69 (1H, m), 1,82 (1H + H₂O s ancho), 1,62 (2H, d), 1,40 (2H, m), 0,98 (3H, d). MS (ES): MH⁺ 425,2. Este conjunto fue disuelto en MeOH y tratado con HCl 1M en Et₂O (0,24 ml) para dar la sal de clorhidrato del compuesto del título como un aceite amarillo pálido (92,5 mg). MS (ES): MH⁺ 425,3.

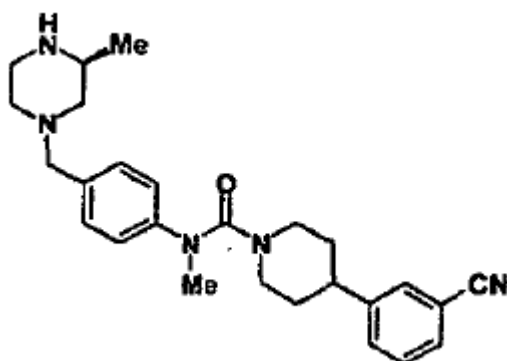
Ejemplo 17**4-(3-Fluorofenil)-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil)-1-piperidinocarboxamida (E17)**



El compuesto del título se preparó a partir de 1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[[4-(3-fluorofenil)-1-piperidinil] carbonil]-(metil)aminofenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D49) utilizando un método similar a aquel descrito para E16 en Ejemplo 16. MS (ES): MH^+ 425,2.

5 **Ejemplo 18**

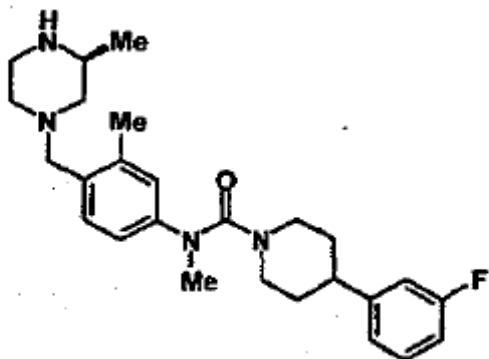
4-(3-Cianofenil)-N-metil-N-(4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida (E18)



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil (2S)-4-({4-[[4-(3-cianofenil)-1-piperidinil] carbonil]-(metil)amino]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D50) utilizando un método similar al descrito para E16 en Ejemplo 16. MS (ES): MH^+ 432,1.

Ejemplo 19

4-[(3-Fluorofenil)amino]-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]-1-piperidinocarboxamida (E19)

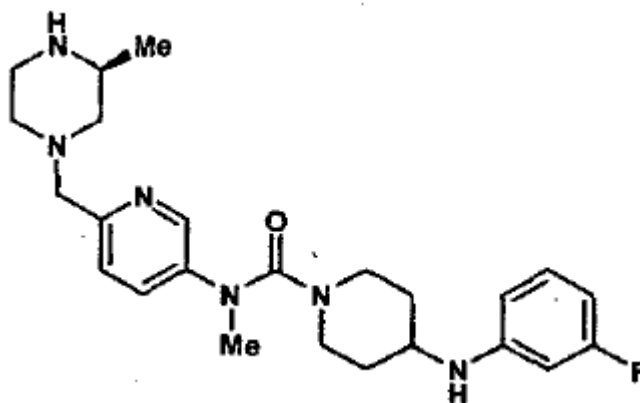


15 El compuesto del título se preparó a partir de 1,1-dimetiletil(2S)-4-({4-[[4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]carbonil]-(metil)amino]-2-metilfenil}metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D56) utilizando un método similar

al descrito para E16 en Ejemplo 16 salvo que la cromatografía se llevó a cabo utilizando la columna Biotage KP-NH™ eluyendo con 0-100% EtOAc/éter de petróleo. MS (ES): MH⁺ 454,3.

Ejemplo 20

4-[(3-Fluorofenil)amino]-N-metil-N-(6-[(3S)-3-metil-1-piperazinilmetil]-3-piridinil)-1-piperidinocarboxamida (E20)



Una solución de 1,1-dimetiletil (2S)-4-({5-[(4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil)carbonil](metil)amino}2-piridinil)metil)-2-metil-1-piperazinocarboxilato (D62) (320 mg, 0,593 mmoles) en DCM (16 ml) y TFA (4 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo fue disuelto en MeOH y cargado en un cartucho de SCX Isolute que se eluyó con MeOH y después NH₃ 2M en MeOH. La fracción amoniacal se concentró para dar el producto bruto como aceite de color amarillo. La cromatografía en columna eluyendo con 0-10% (NH₃ 2M en MeOH) / DCM dio el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (240 mg). MS(ES) MH⁺ 441,3. Este conjunto fue disuelto en DCM y tratados con HCl 1M en Et₂O (545 ml). El disolvente se eliminó al vacío para dar la sal de clorhidrato del compuesto del título como un sólido blanco (261 mg). MS (ES): MH⁺ 441,3.

Los siguientes ejemplos tabulados E21 - E22 se prepararon utilizando métodos similares a aquel descrito para el ejemplo E1.

Ejemplo Nº	Estructura	Nombre	MH ⁺
E21		4-[(4-(aminocarbonil)fenil)amino]- N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1- piperazinil]metil)fenil)-1- piperidinocarboxamida	465,2
E22		4-[(4-cianofenil)amino]-N-metil-N- [4-(1-piperazinilmetil)fenil]-1- piperidinocarboxamida	433,1

Protocolo de ensayo FLIPR del agonista funcional GPR38

Células CHO-K1 que expresaban de forma estable el receptor GPR38 se sembraron 24 horas antes del ensayo (10.000 células/pocillo) en placas de microtítulo (Greiner) de fondo claro, en 384 pocillos de pared negra recubiertos de poli-D-lisina. En el día del ensayo, el medio fue aspirado de las placas de células usando un lavador de célula

(dejando 10 µl de medio). Las células fueron inmediatamente cargadas con tampón de carga [Tirodes (agua de Elga+NaCl 145 mM + KCl 5 mM + HEPES 20 mM + glucosa 10 mM + MgCl₂ 1 mM) + CaCl₂ 1,5 mM + Probenicid 0,714 mg/ml (predisuelto en NaOH 1 M) + negro brillante 0,25 mM + tinte Fluo 42 µM] e incubadas a 37,5° C durante 1 hora.

- 5 Las placas fueron leídas después en un lector de placas de imagen fluorimétrico (FLIPR, Molecular Devices).

- 10 Las placas maestras del compuesto se prepararon en 100% DMSO. Se utilizó una concentración superior de 3 mM (que da 12 µM de concentración final en el ensayo) y esta fue diluida en serie de 1 en 4. 1 µl de la placa maestra fue transferido a una placa hija, a la que se agregó 50 µl de tampón de dilución del compuesto (Tyrodes + 1 mg/ml de BSA + CaCl₂ 1,5 mM). En el FLIPR, 10 µl del compuesto de ensayo se añadió a las células y los cambios en la fluorescencia se midieron sobre un periodo de tiempo de 1 minuto. El cambio máximo de fluorescencia sobre la línea de base se utilizó para determinar la respuesta agonista y se construyeron curvas de concentración-respuesta, usando una ecuación logística de 4 parámetros. En protocolos alternativos el tampón de carga fue HESS {agua de Elga + NaCl 137 mM + KCl 5 mM + KH₂PO₄ (anhidro) 0,41 mM + HEPES 20 mM + glucosa 5 mM + MgSO₄(anhidro) 0,81 mM + CaCl₂ 1,3 mM + NaHCO₃ 4,16mM} + negro brillante 0,25 mM + tinte Fluo 4 2µM y se
- 15 incubaron a 37° C durante 1 hora.

Las placas se analizaron entonces en un lector de placas de imagen fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices).

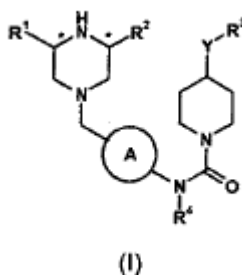
- 20 Se prepararon placas de los compuestos maestros en DMSO al 100%. Se usó una concentración máxima de 3 mM (lo que dio una concentración final de 12 µM en el ensayo) y ésta se diluyó serialmente 1 en 4. Se transfirió 1 µl de la placa maestra a una placa hija, a la que se añadió 50 µl de tampón de dilución de compuesto (Tyrode + BSA 1 mg/ml + CaCl₂ 1,5 mM). En el FLIPR, se añadió 10 µl de compuesto de prueba a las células y se midieron los cambios en fluorescencia durante un tiempo de 1 minuto. Se utilizó el cambio máximo en la fluorescencia sobre la línea de base para determinar la respuesta agonista y se construyeron curvas de respuesta y concentración utilizando una ecuación logística de 4 parámetros.

- 25 En protocolos alternativos el tampón de carga fue HBSS {agua de Helga + NaCl 137 mM + KCl 5 mM + KH₂PO₄ (anhidro) 0,41 mM + HEPES 20 mM + glucosa 5 mM + MgSO₄ (anhidro) 0,81 mM + CaCl₂ 1,3 mM + NaHCO₃ 4,16 mM} + negro brillante 0,25 mM + tinte Fluo 4 2 µM y las células CHO-K1 se descongelaron de alícuotas congeladas y se sembraron 24 horas antes del ensayo.

Los ejemplos de 1 a 20 tienen un pEC₅₀ ≥ 6,4 en el ensayo de FLIPR.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o sus sales:



en donde

- 5 A es fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎ o alcoxi C₍₁₋₄₎; R¹ y R² son independientemente H o alquilo C₍₁₋₄₎;

- 10 R³ es fenilo opcionalmente sustituido o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido; Cuando R³ se sustituye, puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes, cada uno seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C₍₁₋₄₎, alcoxi C₍₁₋₄₎, cicloalquilo C₍₃₋₇₎, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, nitro, ciano, fenilo, NH₂, NHR⁵, NR⁵R⁶, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵, C(O)CF₃, C(O)alquilo C₍₁₋₄₎, C(O)cicloalquilo C₍₃₋₇₎, C(O)Oalquilo C₍₁₋₄₎, C(O)Ocicloalquilo C₍₃₋₇₎, OC(O)alquilo C₍₁₋₄₎, OC(O)cicloalquilo C₍₃₋₇₎, CONH₂, CONHR⁵, CONR⁵R⁶, SOR⁶, SO₂CF₃, SO₂R⁶, OSO₂R⁶, OSO₂CF₃, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵, SO₂NR⁵R⁶, donde R⁵ y R⁶ pueden ser iguales o diferentes y representan alquilo C₍₁₋₄₎, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o heteroarilo con 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con halógeno;

- 15 Y es NH, O, CH₂ o un enlace; y

R⁴ es alquilo C₍₁₋₄₎ o alcoxi C₍₁₋₄₎ alquilo C₍₁₋₄₎.

2. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde

A es fenilo o piridilo; y/o

- 20 R¹ es hidrógeno o metilo; y/o

R² es hidrógeno o metilo; y/o

R³ es fenilo opcionalmente sustituido; y/o

Y es NH, O, o un enlace; y/o

R⁴ es metilo.

- 25 3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el sustituyente (piperazinil)metileno y el -NR⁴ son -para entre sí, a través del anillo A.

4. Un compuesto seleccionado de:

4-[(3-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida

4-[(4-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida

- 30 4-[(3-cianofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida

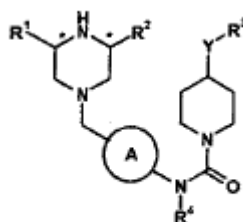
4-[(2-fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida

4-[(4-cianofenil)amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida

4-[[2-(aminocarbonil)fenil]amino]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida

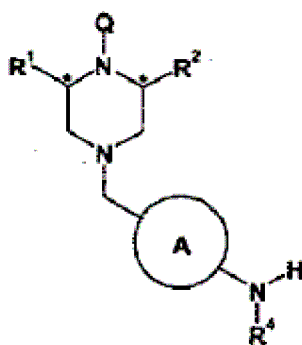
4-[(3-fluorofenil)oxi]-N-metil-N-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida

- 4-[(2-cianofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(3-fluoro-4-(metiloxi)fenil]amino)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(4-[(3*R*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 5 *N*-(4-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)-4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(3-cianofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(4-(1-piperazinilmetil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(4-(1-piperazinilmetil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(4-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(4-(1-piperazinilmetil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-(4-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 10 4-(3-fluorofenil)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-(3-cianofenil)-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(3-metil-4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida
- 4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(6-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}-3-piridinil)-1-piperidinocarboxamida
- y sus sales.
- 15 5. Un compuesto de fórmula (I) que es el 4-[(3-fluorofenil)amino]-*N*-metil-*N*-(4-[(3*S*)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)-1-piperidinocarboxamida o una sal del mismo.
6. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como una sustancia terapéutica.
7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por receptores GPR38.
- 20 8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso en el tratamiento de afecciones o trastornos, en donde las afecciones o trastornos son trastornos del reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, seudo obstrucción intestinal, íleo paralítico tras cirugía u otra manipulación, émesis, estasis gástrica o hipo motilidad causada por diversas enfermedades, tales como diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, o en pacientes con alimentación entérica, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o su tratamiento y otros trastornos tales como la incontinencia.
- 25 9. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por receptores GPR38.
- 30 10. El uso según la reivindicación 9, en donde las afecciones o trastornos son trastornos del reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, seudo obstrucción intestinal, íleo paralítico tras cirugía u otra manipulación, émesis, estasis gástrica o hipo motilidad causada por diversas enfermedades, tales como diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, o en pacientes con alimentación entérica, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o su tratamiento y otros trastornos tales como la incontinencia.
- 35 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto definido por cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
12. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 11.
- 40 13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, cuando A es un fenilo opcionalmente sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido que comprende



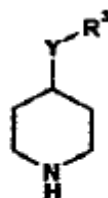
(I)

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

5 en donde R¹, R² y R⁴ son como se definieron en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo de protección de nitrógeno adecuado, con un compuesto de fórmula (III):



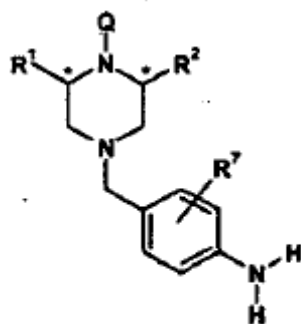
(III)

10 en donde Y y R³ son como se definieron en la fórmula (I), utilizando condiciones de reacción adecuadas para la formación de urea; por ejemplo, en la presencia de fosgeno o carbonildiimidazol y una base adecuada tal como trietilamina y en un disolvente adecuado tal como 1, 2-dicloroetano o diclorometano.

(b) posteriormente opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. Convertir un compuesto de fórmula (I) a otro compuesto de fórmula (I);
2. Eliminar cualquier grupo protector;
3. Formar una sal o solvato farmacéuticamente aceptables adecuados del compuesto así formado.

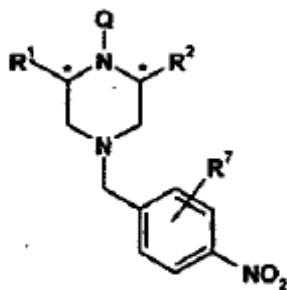
15 14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (II), en donde A representa un grupo 1,4-fenileno, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en donde R¹ y R² son como se definieron en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo de protección de nitrógeno adecuado, con un aldehído o cetona adecuado usando condiciones adecuadas para una aminación reductora.

15. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV), en donde A representa un grupo 1,4-fenileno, dicho procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula. (V):



(V)

en donde R¹ y R² son como se definieron en la fórmula (I), y Q es hidrógeno o un grupo de protección de nitrógeno adecuado usando condiciones adecuadas para una reducción.