

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 242**

51 Int. Cl.:
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04739781 .5**
96 Fecha de presentación: **10.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1641783**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **4-(Aminometil)piperidinbenzamidas sustituidas con aminosulfonilo como antagonistas de 5HT4**

30 Prioridad:
19.06.2003 EP 03502380

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.07.2012

73 Titular/es:
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:
**BOSMANS, Jean-Paul René Marie André;
GIJSEN, Henricus Jacobus Maria y
MEVELLEC, Laurence Anne**

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

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 2 384 242 T3

DESCRIPCIÓN

4-(Aminometil)piperidinbenzamidias sustituidas con aminosulfonilo como antagonistas de 5HT₄

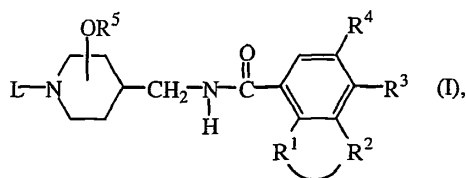
La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) que presentan propiedades antagonistas de 5HT₄. La invención se refiere además a métodos para preparar estos nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos nuevos compuestos así como también al uso de dichos compuestos como un medicamento.

WO-00/37461 describe benzamidias bicíclicas de derivados de 4-(aminometil)piperidina sustituidos en la posición 3 o 4 que presentan propiedades antagonistas de 5HT₄.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos conocidos en la técnica citados por la presencia de un resto radicalario L diferente.

Inesperadamente, los presentes compuestos de fórmula (I) presentan mejores propiedades de estabilidad metabólica en comparación con los compuestos que se describen en WO-00/37461.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, una de sus formas de N-óxido, o una de sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables,

donde

-R¹-R²- es un radical bivalente de fórmula

-O-CH₂-O- (a-1),

-O-CH₂-CH₂- (a-2),

-O-CH₂-CH₂-O- (a-3),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-4),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-5),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-6),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-7),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-8),

donde en dichos radicales bivalentes opcionalmente uno o dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes se pueden reemplazar por alquilo C₁₋₆ o hidroxilo,

R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆; ciano, amino o, mono- o di(alquilo C₁₋₆)amino;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el radical -OR⁵ está situado en la posición 3 o 4 del resto piperidina;

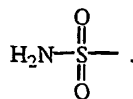
L es un radical de fórmula -Alq-R⁶, en el que Alq es alcanodiilo C₁₋₄; y

R⁶ es aminosulfonilo o aminosulfonilo sustituido con alquilo C₁₋₄ o fenilo.

Tal como se utiliza en las definiciones anteriores, halo es un término genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo;

Alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares; se pretende que alquilo C₁₋₆ incluya alquilo C₁₋₄ y homólogos superiores de este que contienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares; cicloalquilo C₃₋₆ es un término genérico para ciclopropilo,

5 ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo; alcanodiilo C₁₋₁₂ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen de 1 a 12 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metanodiilo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propoanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo, 1,6-hexanodiilo, 1,7-heptanodiilo, 1,8-octanodiilo, 1,9-nonanodiilo, 1,10-decanodiilo, 1,11-undecanodiilo, 1,12-dodecanodiilo y los isómeros ramificados de estos. Alcanodiilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada bivalentes que contienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metanodiilo, 1,2-etanodiilo, 1,3-propoanodiilo y 1,4-butanodiilo.



El término "aminosulfonilo" se refiere a un radical de fórmula

10 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas", tal como se utiliza anteriormente en la presente, define todas las formas isoméricas posibles que los compuestos de fórmula (I) puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración *R* o *S*; los sustituyentes en radicales (parcialmente) saturados cíclicos bivalentes pueden tener la configuración *cis* o *trans*.
 15 Los compuestos que contienen dobles enlaces pueden tener una estereoquímica *E* o *Z* en dicho doble enlace. Obviamente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) queden contempladas por el alcance de esta invención.

20 Se pretende que las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en la presente comprendan las formas de sal de adición de ácido o base atóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) sean capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma básica con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como haluros de hidrógeno, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

30 De forma inversa, dichas formas salinas se pueden convertir en la forma de base libre por tratamiento con una base adecuada.

35 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido también se pueden convertir en sus formas de sal de adición de amina o metal atóxicas por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas adecuadas. Las formas de sal de adición de base adecuadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, p. ej., las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p. ej., las sales de benzatina, *N*-metil-D-glucamina y hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

40 El término sal de adición, tal como se utiliza anteriormente en la presente, también comprende los solvatos que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar así como también sus sales. Estos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en sus formas tautómeras. Aunque estas formas no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

45 Se pretende que las formas de *N*-óxido de los compuestos de fórmula (I), que se pueden preparar de formas conocidas en la técnica, comprendan aquellos compuestos de fórmula (I) en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados en forma de *N*-óxido. Particularmente, se contemplan aquellos *N*-óxidos en los que el nitrógeno de la piperidina está *N*-oxidado.

Un grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

50 a) -R¹-R²- es un radical de fórmula (a-3); y/o

b) -R¹-R²- es un radical de fórmula (a-5); y/o

c) R³ es hidrógeno, halo, metilo o metoxi; y/o

d) R⁴ es hidrógeno, halo, metilo, ciano, amino o alquilamino C₁₋₄; y/o

e) R⁴ es flúoro; y/o

55 f) R⁵ es hidrógeno o metilo, y el radical -OR⁵ está situado en la posición 3 o 4 del anillo piperidina; y/o

g) R⁵ es hidrógeno o metilo, y el radical -OR⁵ está situado en la posición 3 del anillo piperidina; y/o

h) R⁵ es hidrógeno, y el radical -OR⁵ está situado en la posición 4 del anillo piperidina; y/o

- i) el radical $-OR^5$, en el que R^5 es hidrógeno o metilo, está situado en la posición 3 del anillo piperidina y está en posición *trans* respecto al metileno en la posición 4 del resto piperidina; y/o
 j) el radical $-OR^5$, en el que R^5 es hidrógeno o metilo, está situado en la posición 3 del anillo piperidina y está en posición *trans* respecto al metileno en la posición 4 del resto piperidina y la configuración absoluta de dicho resto piperidina es (3*S*,4*S*); y/o
 k) L es un radical de fórmula $-Alq-R^6$ en el que Alq es alcanodiilo C_{1-4} y R^6 es aminosulfonilo o aminosulfonilo sustituido con alquilo C_{1-4} o fenilo;

Otros compuestos interesantes son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que

$-R^1-R^2-$ es un radical bivalente de fórmula
 $-O-CH_2-CH_2-O-$ (a-3),
 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (a-5),

R^3 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} oxo;

R^4 es hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} ; ciano; amino o mono- o di(alquil C_{1-6})amino;

R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , y el radical $-OR^5$ está situado en la posición 3 o 4 del resto piperidina;

L es un radical de fórmula

$-Alq-R^6$

en el que Alq es alcanodiilo C_{1-4} ; y

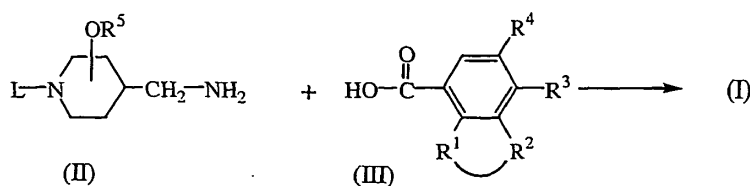
R^6 es aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o fenilo.

Los compuestos particulares son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que el radical $-OR^5$, que representa preferentemente hidróxido o metóxido, está situado en la posición 3 del resto piperidina con configuración *trans*, es decir, el radical $-OR^5$ está en posición *trans* respecto al metileno del resto piperidina.

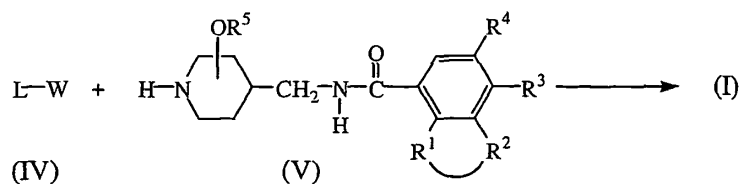
Los compuestos más particulares son aquellos compuestos de fórmula (I) en los que el radical bivalente $-R^1-R^2-$ es un radical de fórmula (a-3) o (a-5), el radical $-OR^5$ representa hidroxilo y está situado en la posición 3 del resto piperidina con configuración (3*S*-*trans*) que corresponde a la configuración absoluta (3*S*,4*S*) de dicho resto piperidina.

Los compuestos preferidos son aquellos compuestos más particulares en los que L es un radical de fórmula $-Alq-R^6$ en el que Alq es alcanodiilo C_{1-4} y R^6 es aminosulfonilo o aminosulfonilo sustituido con alquilo C_{1-4} o fenilo.

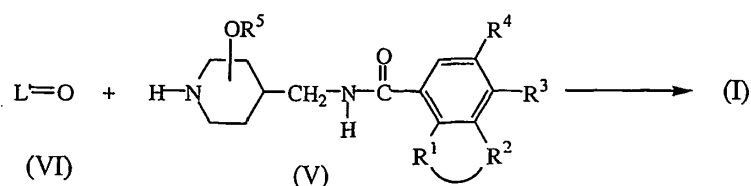
Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un derivado de tipo ácido carboxílico de fórmula (III) u opcionalmente un derivado funcional reactivo de este tal como, p. ej., derivados carbonilimidazólicos, haluros de acilo o anhídridos mixtos. Dicha formación de amidas se puede llevar a cabo agitando los reactivos en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina.



Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar generalmente mediante la *N*-alquilación de un intermedio de fórmula (V) con un intermedio de fórmula (IV), en el que W es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo, halo, p. ej., fluoro, cloro, bromo, yodo o en algunos casos W también puede ser un grupo sulfonilo, p. ej., metanosulfonilo, bencenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y grupos salientes reactivos similares. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo, 2-pentanol, isobutanol, dimetilacetamida o DMF, y opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, *N*-metilpirrolidona o trietilamina. La agitación puede incrementar la velocidad de la reacción. La reacción se lleva a cabo convenientemente a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

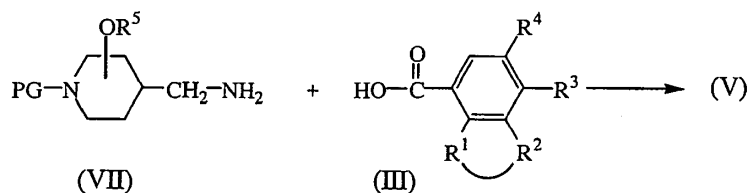


- 5 Como alternativa, también se pueden preparar compuestos de fórmula (I) mediante la *N*-alquilación reductiva de un intermedio de fórmula (V) con un intermedio de fórmula L'=O (VI), en el que L'=O representa un derivado de fórmula L-H donde dos átomos de hidrógeno geminales se reemplazan con oxígeno, mediante procedimientos de *N*-alquilación reductiva conocidos en la técnica.

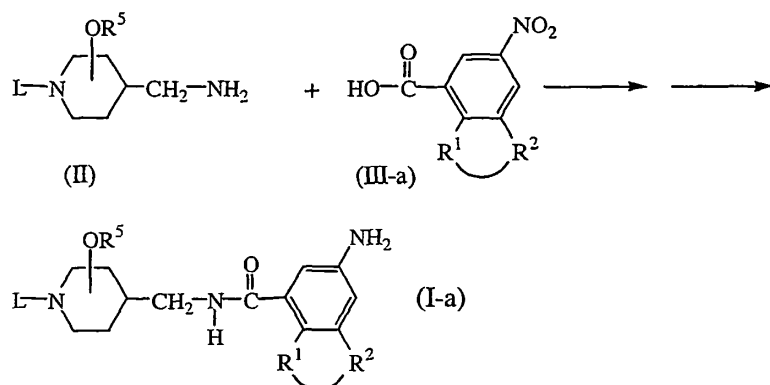


- 10 Dicha *N*-alquilación reductiva se puede llevar a cabo en un disolvente de reacción inerte tal como, por ejemplo, diclorometano, etanol, tolueno o una mezcla de estos, y en presencia de un agente reductor tal como, por ejemplo, un borohidruro, p. ej., borohidruro sódico, cianoborohidruro o triacetoxiborohidruro sódico. También puede ser conveniente utilizar hidrógeno como agente reductor combinado con un catalizador adecuado tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón o platino sobre carbón. En el caso en el que se utilice hidrógeno como agente reductor, puede ser conveniente añadir un agente deshidratante a la mezcla de reacción tal como, por ejemplo, *tert*-butóxido de aluminio. Para prevenir que se produzca además la hidrogenación indeseada de ciertos grupos funcionales en los reactivos y los productos de reacción, también puede ser conveniente añadir un agente de envenenamiento del catalizador adecuado a la mezcla de reacción, p. ej., tiofeno o quinolina-azufre. Para incrementar la velocidad de la reacción, la temperatura se puede elevar dentro de un rango comprendido entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, y opcionalmente se puede incrementar la presión del hidrógeno gaseoso.

- 25 Los intermedios de fórmula (V) se pueden preparar haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VII), donde PG representa un grupo protector conocido en la técnica adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo o un grupo bencilo o un grupo fotoeliminable, con un ácido de fórmula (III) o un derivado funcional reactivo adecuado de este tal como, por ejemplo, derivados carbonilimidazólicos, y protegiendo después el intermedio formado de esta forma, es decir, eliminando el PG mediante métodos conocidos en la técnica.



- 30 Los compuestos de fórmula (I-a), definidos como compuestos de fórmula (I) en los que R³ es hidrógeno y R⁴ es amino, se pueden preparar generalmente mediante la *N*-alquilación de un intermedio de fórmula (II) con un derivado de tipo ácido carboxílico de fórmula (III-a). Dicha reacción de *N*-alquilación se puede llevar a cabo agitando los reactivos en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o trietilamina. La reacción de *N*-alquilación va seguida a continuación de procedimientos de hidrogenación utilizando un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón.



5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar además interconvirtiendo los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con reacciones de transformación de grupos conocidas en la técnica.

10 Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y se pueden adquirir de proveedores comerciales o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar intermedios de fórmula (II) de (VII) de acuerdo con los métodos que se describen en WO-99/02156 o WO-00/37461.

Los intermedios de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el método general que se describe en WO-99/02156 o WO-00/37461 para los intermedios de fórmula (VIII) que se describen en dichos documentos.

15 Los compuestos de fórmula (I) preparados en los procesos descritos anteriormente en la presente se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar mediante procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) se pueden convertir en las formas salinas diastereoméricas correspondientes por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas salinas diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, por cristalización selectiva o fraccionada, y los enantiómeros se liberan de dichas sales con álcali. Una forma alternativa para separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica el uso de cromatografía líquida con una fase estacionaria quiral. Estas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden derivar de las formas isoméricas estereoquímicamente puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción sea estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

20 Los compuestos de fórmula (I), sus formas de *N*-óxido, sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y formas estereoisoméricas presentan propiedades antagonistas de 5HT₄ tal como se describe en el Ejemplo C.1.

25 Además, los compuestos de fórmula (I) han demostrado una estabilidad metabólica mejorada tal como se describe en el Ejemplo C.2. Estas beneficiosas propiedades de estabilidad metabólica hacen que se reduzca el riesgo de que se produzca una interacción farmacológica a nivel de las enzimas de la familia citocromo P450 tales como, p. ej., CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, y, por lo tanto, los presentes compuestos tienen un perfil de seguridad farmacológica mejorado. Además, estas beneficiosas propiedades de estabilidad metabólica pueden hacer posible que los compuestos de fórmula (I) se administren una vez al día en vez de la administración habitual del principio activo siguiendo una pauta posológica de entre dos o cuatro tomas al día, lo cual supone un incremento del cumplimiento por parte del paciente.

30 En vista de las propiedades antagonistas de 5HT₄ de los compuestos de la presente invención, los compuestos en cuestión, por lo general, se pueden emplear en el tratamiento o la profilaxis de afecciones gastrointestinales tales como la hipermotilidad, el síndrome del intestino irritable (SII), SII con predominio de estreñimiento o diarrea, SII con predominio de dolor o sin dolor, la hipersensibilidad intestinal y la reducción del dolor asociado con la hipersensibilidad y/o hiperactividad gastrointestinal.

35 También se cree que los compuestos de fórmula (I) son útiles en la prevención o la profilaxis de una digestión interrumpida, impedida o deficiente tal como la dispepsia. Los síntomas de dispepsia son, por ejemplo, presión epigástrica, una pérdida de apetito, sensación de saciedad, saciedad temprana, náuseas, vómitos, distensión abdominal y eructos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser útiles en el tratamiento de otros trastornos relacionados con 5HT₄ tales como la bulimia y la hiperfagia.

5 En vista de la utilidad de los compuestos de fórmula (I), se concluye que la presente invención también proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos los seres humanos, (generalmente denominados pacientes) que padecen afecciones gastrointestinales tales como el síndrome del intestino irritable (SII). Por consiguiente, se proporciona un método de tratamiento para aliviar a pacientes que padecen afecciones tales como hipermotilidad, el síndrome del intestino irritable (SII), SII con predominio de estreñimiento o diarrea, SII con predominio de dolor o sin dolor, la hipersensibilidad intestinal y la reducción del dolor asociado con la hipersensibilidad y/o hiperactividad gastrointestinal.

15 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser potencialmente útiles en otros trastornos gastrointestinales, tales como aquellos asociados con la motilidad de la parte superior del tracto gastrointestinal. En particular, son potencialmente útiles en el tratamiento de síntomas gástricos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, tal como pirosis (incluidas la pirosis episódica, pirosis nocturna y pirosis inducida por alimentos).

20 Además, los compuestos antagonistas de 5HT₄ de fórmula (I) también pueden ser potencialmente útiles en el tratamiento o la profilaxis de la hipersensibilidad vesical, vejiga hiperactiva, síntomas del tracto urinario inferior, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, micción frecuente, nicturia, micción urgente, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad vesical idiopática, incontinencia urinaria o incontinencia urinaria asociada con el síndrome del intestino irritable. A este respecto, puede ser conveniente combinar los compuestos antagonistas de 5HT₄ de fórmula (I) con un antagonista de receptores adrenérgicos alfa, tal como alfuzosina, indoramina, tamsulosina, doxazosina, terazosina, abanoquilo o prazosina, para obtener composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de receptores adrenérgicos alfa de este tipo y un antagonista de receptores 5HT₄ de fórmula (I).

30 Por ende, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para utilizar como medicina y, en particular, el uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de una medicina para tratar afecciones gastrointestinales tales como la hipermotilidad, SII, SII con predominio de estreñimiento o diarrea, SII con predominio de dolor o sin dolor, la hipersensibilidad intestinal y la reducción del dolor asociado con la hipersensibilidad y/o hiperactividad gastrointestinal. Se contemplan tanto el tratamiento terapéutico como el profiláctico.

35 En vista de las propiedades antagonistas de 5HT₄ de los compuestos de la presente invención, los compuestos en cuestión también pueden ser útiles para tratar o prevenir trastornos del SNC relacionados con 5HT₄ en un ser humano. En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar para tratar varios trastornos del SNC, incluidos, entre otros, la toxicomanía, trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia senil; trastornos del comportamiento tales como la esquizofrenia, manía, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos debidos al consumo de sustancias psicoactivas; trastornos del estado de ánimo tales como depresión, trastorno afectivo bipolar, trastorno de ansiedad y pánico; trastornos del control de la función autonómica tales como la hipertensión y trastornos del sueño; trastornos obsesivos/compulsivos incluidas la anorexia y la bulimia, y trastornos neuropsiquiátricos, tales como el síndrome de Gilles de la Tourette y la enfermedad de Huntington.

45 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, dicho portador puede tomar muchas formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se presentan deseablemente como formas farmacéuticas unitarias adecuadas, preferentemente, para la administración por vía oral, rectal o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones como formas farmacéuticas orales se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares, en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más beneficiosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador suele comprender agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fomentar la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, soluciones inyectables en las que el portador comprende solución salina, solución glucosada o una mezcla de solución salina y solución glucosada. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier tipo en porciones minoritarias, dichos aditivos no provocan ningún efecto perjudicial para la piel significativo. Tales aditivos pueden facilitar la administración cutánea y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de varias formas, p. ej., como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual o como una pomada. Las sales de adición de ácido de (I) debido a

que presentan una mayor hidrosolubilidad que la forma básica correspondiente, son obviamente más adecuadas para la preparación de composiciones acuosas.

5 Resulta especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente como formas farmacéuticas unitarias para que su administración sea sencilla y se mantenga la uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la descripción y las reivindicaciones de la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharadas de café, cucharadas soperas y similares, y múltiples segregados de estos.

15 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos (formas tanto únicamente ingeribles como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparada de forma convencional con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica.

20 Los preparados líquidos para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco que se ha de constituir con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. Tales preparados líquidos se pueden preparar de forma convencional, opcionalmente con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o acacia); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres grasos o alcohol etílico); y conservantes (p. ej., *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

30 Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables comprenden preferentemente al menos un edulcorante intenso, tal como la sacarina, sacarina sódica o cálcica, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, alitamo, un edulcorante dihidrocalcónico, monelina, esteviósido o sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-trideoxigalactosacarosa), preferentemente sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente un edulcorante industrial tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel.

35 Los edulcorantes intensos se emplean convenientemente en concentraciones bajas. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, la concentración puede estar comprendida entre un 0.04% y un 0.1 % (p/v) en función del volumen total de la formulación final, y es preferentemente del 0.06% en las formulaciones de dosis baja y aproximadamente del 0.08% en las de dosis elevada. El edulcorante industrial se puede utilizar eficazmente en cantidades grandes comprendidas entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 35%, preferentemente entre aproximadamente un 10% y un 15% (p/v).

45 Los saborizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar el sabor de los ingredientes amargos de las formulaciones de dosis baja son preferentemente sabores afrutados tales como el sabor a cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. La combinación de dos sabores puede proporcionar resultados muy buenos. Las formulaciones de dosis elevada pueden requerir sabores más fuertes tales como el sabor a chocolate caramelizado, sabor a menta fresca, sabor artificial y sabores fuertes farmacéuticamente aceptables similares. Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración comprendida entre un 0.05% y un 1% (p/v). Preferentemente, se utilizan combinaciones de dichos sabores fuertes. Preferentemente, se utiliza un sabor que no experimente ningún cambio ni pérdida de sabor y color en las condiciones ácidas de la formulación.

50 Las formulaciones de la presente invención pueden incluir opcionalmente un antifatulante tal como simeticona, alfa-D-galactosidosa y similares.

55 Los compuestos de la invención también se pueden formular como preparados de liberación prolongada. Este tipo de formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así pues, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o en resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

60 Los compuestos de la invención se pueden formular para la administración parenteral por inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo, inyección en bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, p. ej., ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar la forma de formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuoso u oleosos, y pueden contener excipientes tales como agentes de suspensión, isotonzantes, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el

principio activo puede estar en forma de polvo que se ha de constituir con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de usarlo.

5 Los compuestos de la invención también se pueden formular como composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

10 Los compuestos de la invención se pueden utilizar para la administración intranasal, por ejemplo, como un espray líquido, como un polvo o en forma de gotas.

En general, se contempla que una cantidad terapéuticamente eficaz esté comprendida entre aproximadamente 0.0001 mg/kg y aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0.001 mg/kg y aproximadamente 0.5 mg/kg de peso corporal.

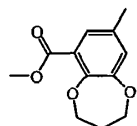
Parte experimental

15 En los procedimientos que se describen a continuación en la presente se emplean las siguientes abreviaturas: "ACN" quiere decir acetonitrilo; "THF" quiere decir tetrahidrofurano; "DCM" quiere decir diclorometano; "DIPE" quiere decir éter diisopropílico; "EtOAc" quiere decir acetato de etilo; "NH₄OAc" quiere decir acetato de amonio; "MIK" quiere decir cetona isobutil metílica, "DMF" quiere decir dimetilformamida, "DMA" quiere decir dimetilacetamida. Para algunos compuestos químicos se empleó su fórmula química, p. ej., NaOH para hidróxido de sodio, Na₂CO₃ para carbonato de sodio, K₂CO₃ para carbonato de potasio, NH₃ para amoníaco, CuO para óxido de cobre (II), CH₂Cl₂ para diclorometano, CH₃OH para metanol, HCl para ácido clorhídrico y KOH para hidróxido de potasio, NaBF₄ para tetrafluoroborato de sodio. Chiralcel AD es una columna de fase estacionaria quirral adquirida en Daicel Chemical Industries, LTd, Japón.

A. Preparación de los intermedios

Ejemplo A.1

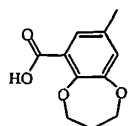
a) Preparación de



intermedio (1)

30 Una mezcla de 2,3-dihidroxi-5-metilbenzoato de metilo (0.198 mol), 1,3-dibromopropano (0.198 mol) y K₂CO₃ (0.396 mol) en 2-propanono (360 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 6 horas, después se enfrió y el disolvente se evaporó. La mezcla se vertió sobre agua helada y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, el disolvente se evaporó, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: de 80/20 a 70/30 de ciclohexano/acetato de etilo), para obtener el intermedio (1).

35 b) Preparación de

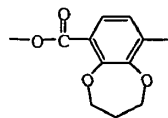


intermedio (2)

40 Se agitó una mezcla del intermedio (1) (0.1129 mol) en una mezcla de una solución 2 N de NaOH (370 ml) y THF (370 ml) a temperatura ambiente durante 15 horas. Se evaporó el THF y la mezcla se acidificó con HCl 12N. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 21.9 g del intermedio (2) (p.f. 74 °C).

Ejemplo A.2

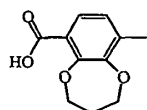
45 a) Preparación de



intermedio (3)

5 Una mezcla de éster metílico del ácido 2,3-dihidroxi-4-metilbenzoico (1.2 mol), 1,3-dibromopropano (152 ml) y K_2CO_3 (380 g) en 2-propanona (2500 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener 300 g de intermedio (3).

b) Preparación de



intermedio (4)

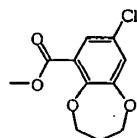
10

15 Una mezcla del intermedio (3) (1.12 mol) en NaOH (2 M) (1800 ml) y THF (500 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente orgánico se evaporó. El concentrado acuoso se acidificó con HCl y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 403 g del intermedio (4).

15

Ejemplo A.3

a) Preparación de



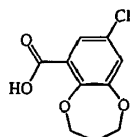
intermedio (5)

20

25 Una mezcla de éster metílico del ácido 5-cloro-2,3-dihydroxibenzoico (0.3 mol), 1,3-dibromopropano (0.42 mol) y K_2CO_3 (0.66 mol) en 2-propanona (500 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 20 horas, después se filtró en caliente y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó. Se añadió tolueno y se formó un azeótropo que se eliminó en el rotavapor para obtener 69 g de 8-cloro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-carboxilato de metilo (intermedio 5).

25

b) Preparación de



intermedio (6)

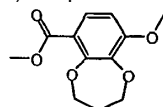
30

Una mezcla del intermedio (5) (0.25 mol) y KOH (1 mol) en agua (650 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con HCl, el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 48 g de ácido 8-cloro-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-carboxílico (intermedio 6).

35

Ejemplo A.4

a) Preparación de

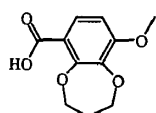


intermedio (7)

Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 2,3-dihidroxi-4-metoxibenzoico (0.45 mol), 1,3-dibromopropano (0.72 mol), K_2CO_3 (155 g) y CuO (3.6 g) en DMF (2500 ml) a 120 °C -130 °C durante 7 horas, se enfrió y se filtró. El disolvente se evaporó. Se añadió HCl (solución acuosa 0.5 N, 1000 ml). La mezcla se extrajo dos veces con DCM (750 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 70/30/15 de hexano/acetato de etilo/DCM). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE para obtener 3,4-dihidro-9-metoxi-2*H*-1,5-benzodioxepin-6-carboxilato de metilo (intermedio 7).

b) Preparación de

10



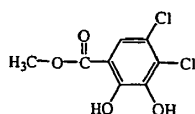
intermedio (8)

Se añadió una solución de NaOH (500 ml, 2 N) a una solución del intermedio (7) en THF (250 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó parcialmente. El residuo se extrajo con DCM. Se separaron las capas de la mezcla. La capa acuosa se acidificó con solución de HCl concentrado hasta pH = 1-2. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 35.5 g de ácido 9-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-1,5-benzodioxepin-6-carboxílico (intermedio 8).

Ejemplo A.5

a) Preparación de

20

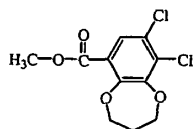


intermedio (9)

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-cloro-2,3-dihydroxibenzoico (0.49 mol) en ácido acético (2000 ml) se agitó y se calentó a reflujo. Se añadió una solución de *N*-clorosuccinimida (0.49 mol) en ácido acético (600 ml) gota a gota a reflujo. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió más solución de *N*-clorosuccinimida (0.075 mol) en ácido acético (100 ml) gota a gota a reflujo. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió y se vertió sobre agua (500 ml). El residuo se extrajo con tolueno (3 veces). La capa orgánica separada se lavó con agua y se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE y éter de petróleo para obtener 70 g del intermedio (9).

b) Preparación de

30

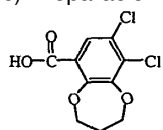


intermedio (10)

Una mezcla del intermedio (9) (0.3 mol), 1,3-dibromopropano (0.35 mol) y K_2CO_3 (0.7 mol) en 2-propanono (1000 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (2000 ml) y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica separada se lavó con agua y se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE y bencina de petróleo para obtener 55 g del intermedio (10).

c) Preparación de

40



intermedio (11)

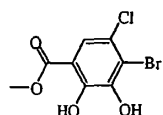
Una mezcla del intermedio (10) (0.2 mol) y KOH (1 mol) en agua (1000 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 90

minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se acidificó con HCl, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 46 g del intermedio (11).

Ejemplo A.6

a) Preparación de

5

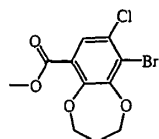


intermedio (12)

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-cloro-2,3-dihidroxibenzoico (0.1 mol) en ácido acético (250 ml) y *N*-bromosuccinimida (0.11 mol) se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió sobre agua (500 ml). El precipitado se filtró y se secó para obtener 23 g del intermedio (12).

10

b) Preparación de



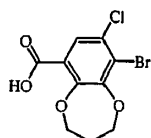
intermedio (13)

15

Una mezcla del intermedio (12) (0.7 mol), 1,3-dibromopropano (0.94 mol) y K_2CO_3 (1.55 mol) en 2-propanona (1300 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se solidificó en éter de petróleo, se filtró y se secó para obtener 240 g del intermedio (13).

20

c) Preparación de



intermedio (14)

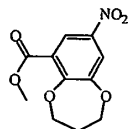
25

Una mezcla del intermedio (13) (0.053 mol) y KOH (0.2 mol) en agua (160 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa acuosa se acidificó con HCl, y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 13 g del intermedio (14).

Ejemplo A.7

a) Preparación de

30



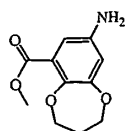
intermedio (15)

35

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-nitro-2,3-dihidroxibenzoico (0.3 mol), K_2CO_3 (0.66 mol), 1,3-dibromopropano (0.42 mol) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (4.5 g) en 2-propanona (900 ml) y DMA (600 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente y después se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en DIPE, se filtró, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 98/2 de CH_2Cl_2/CH_3O) para obtener 33.5 g del intermedio (15).

40

b) Preparación de

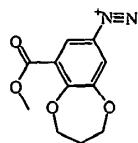


intermedio (16)

Se hidrogenó una mezcla del intermedio (15) (0.11 mol) en THF (250 ml) con paladio sobre carbón al 10% (3 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (1 ml). Tras la incorporación de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se filtró sobre dicalite y el filtrado se concentró para obtener 24.7g del intermedio (16).

5

c) Preparación de

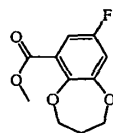


intermedio (17)

El intermedio (16) (0.0448 mol) se añadió en porciones a 5 °C a una mezcla de HCl concentrado (10 ml) en agua (10 ml). La mezcla se calentó hasta 0 °C. Se añadió una solución de NaNO₂ (0.048 mol) en agua (10 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a una temperatura comprendida entre 0 °C y 5 °C durante 1 hora, y después se filtró. El filtrado se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió a una solución de NaBF₄ (0.076 mol) en agua (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con una cantidad mínima de agua seguida de éter dietílico/agua (50/50) y después con éter dietílico, y se secó al vacío a temperatura ambiente para obtener 12.10 g del intermedio (17).

15

d) Preparación de



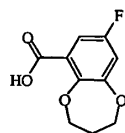
intermedio (18)

20

Una mezcla del intermedio (17) (0.0387 mol) y fluoruro de sodio (0.1549 mol) en tolueno (120 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante la noche, y después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró. El filtrado se lavó con tolueno y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en DCM. El solvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM) para obtener 2.8 g del intermedio (18).

25

e) Preparación de



intermedio (19)

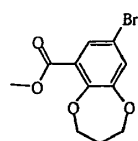
30

Se agitó una mezcla del intermedio (18) (0.0124 mol) en una solución de NaOH (2 N, 25 ml) y THF (25 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el THF y se añadió acetato de etilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, después se acidificó con HCl hasta pH 2. El precipitado se filtró, se lavó con agua seguida de éter dietílico y se secó para obtener 2.16 g del intermedio (19).

35

Ejemplo A.8

a) Preparación de



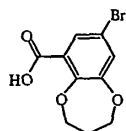
intermedio (20)

40

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-2,3-dihidroxi benzoico (0.397 mol) y K₂CO₃ (0.87 mol) en 1,3-dibromopropano (49 ml) y 2-propanona (1000 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 22 horas, a continuación la mezcla de reacción se enfrió y se filtró sobre dicalite, y el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre

NaHCO₃ (al 5%, ac.) y DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró sobre dicalite, y el disolvente se evaporó para obtener 112 g del intermedio (20).

b) Preparación de



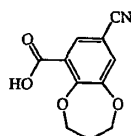
intermedio (21)

5

Se agitó una mezcla del intermedio (20) (0.14 mol) en THF (200 ml) y solución 2 N de NaOH (300 ml) a 30-60 °C durante 4 horas. A continuación se evaporó el disolvente orgánico y el concentrado acuoso se enfrió sobre hielo y se extrajo con DCM. La capa acuosa se enfrió de nuevo sobre hielo y se acidificó hasta pH = 1, y el residuo sólido se filtró y se secó para obtener 33 g del intermedio (21).

10

c) Preparación de



intermedio (22)

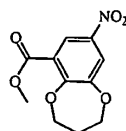
15

Se agitó una mezcla del intermedio (21) (0.33 mol) y cianuro de cobre (I) (2.7 mol) en DMA (800 ml) a 140 °C durante 20 horas, a continuación la mezcla de reacción se enfrió y se añadieron FeCl₃·6H₂O (130 g), HCl (33 ml) y agua (200 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 20 horas, se enfrió y se vertió sobre agua. Se añadió acetato de etilo y las capas se filtraron para eliminar las sales insolubles. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua y se añadió una solución de NaOH al 5%, a continuación la mezcla se extrajo con DIPE, se acidificó con HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó, y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna corta (eluyente: 95/5 de CH₂Cl₂/CH₃OH + 2 ml de ácido acético) para obtener 7 g del intermedio (22).

20

25 Ejemplo A.9

a) Preparación de



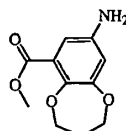
intermedio (23)

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-nitro-2,3-dihidroxibenzoico (0.3 mol), carbonato de potasio (0.66 mol), 1,3-dibromopropano (0.42 mol) y bromuro de tetra-*n*-butilamonio (4.5 g) en 2-propanono (900 ml) y DMA (600 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 30 horas. La mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente y después se filtró. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en DIPE, se filtró, se secó y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 98/2 de CH₂Cl₂/CH₃OH) para obtener 33.5g del intermedio (23).

30

35

b) Preparación de



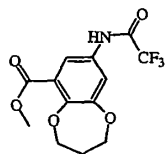
intermedio (24)

40

Se hidrógeno una mezcla del intermedio (23) (0.11 mol) en THF (250 ml) con paladio sobre carbón al 10% (3 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (1 ml). Tras la incorporación de hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se filtró sobre dicalite y el filtrado se concentró para obtener 24.7 g del intermedio (24).

45

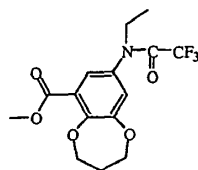
c) Preparación de



intermedio (25)

5 Se disolvió el intermedio (24) (0.11 mol) en triclorometano (500 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo hasta una temperatura inferior a 10 °C. Se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (0.14 mol) gota a gota a la misma temperatura y a continuación la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El residuo se cristalizó en DIPE a temperatura ambiente durante la noche para obtener 5.8 g del intermedio (25).

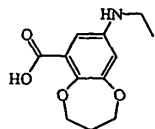
10 d) Preparación de



intermedio (26)

15 Se añadió NaH al 60% (0.171 mol) en porciones a temperatura ambiente a una mezcla del intermedio (25) (0.131 mol) en DMF (450 ml) en una corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yodoetano (0.171 mol) gota a gota. La mezcla se agitó a una temperatura comprendida entre 50 y 60 °C durante 2 días, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 90/10 de tolueno/acetato de etilo) para obtener 26.5 g del intermedio (26).

20 e) Preparación de

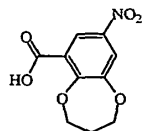


intermedio (27)

25 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (0.264 mol) en porciones a temperatura ambiente a una mezcla del intermedio (26) (0.063 mol) en agua (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El agua (150 ml) se eliminó por evaporación. La mezcla se acidificó con HCl 3 N hasta pH = 4 y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó para obtener 14 g del intermedio (27).

30 **Ejemplo A.10**

Preparación de

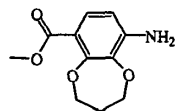


intermedio (28)

35 Una mezcla del intermedio (23) (0.12 mol) en NaOH 1 N (200 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, después se enfrió sobre un baño de hielo y se añadió una solución 1 N de HCl (200 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró para obtener 26.7 g del intermedio (28).

40 **Ejemplo A.11**

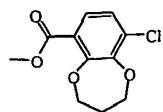
a) Preparación de



intermedio (29)

- 5 Se añadió ácido sulfúrico al 97% (80 ml) cuidadosamente a una mezcla de 9-(acetilamino)-3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-carboxilato de metilo (0.51 mol) en metanol (1000 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora y después se enfrió. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM. La mezcla se lavó con una solución de KHCO_3 . La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE y una pequeña cantidad de ACN. El precipitado se filtró, se lavó y se secó para obtener 105 g del intermedio (29).

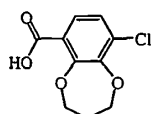
- 10 b) Preparación de



intermedio (30)

- 15 Se agitó una mezcla del intermedio (29) (0.24 mol) en agua (240 ml) a 0 °C. Se añadió HCl (120 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una mezcla de nitrito sódico (0.24 mol) en agua (120 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos para obtener la mezcla A. Se agitó una mezcla de cloruro de cobre (0.24 mol) en HCl (120 ml) a temperatura ambiente. Se añadió la mezcla A gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó y se secó para obtener 55.8 g del intermedio (30).

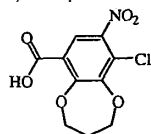
- 20 c) Preparación de



intermedio (31)

- 25 Una mezcla del intermedio (30) (0.22 mol) y KOH (2.2 mol) en agua (1000 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos y después se enfrió. La mezcla se acidificó con una solución de HCl concentrado. El precipitado se filtró, se lavó y se secó para obtener 48 g del intermedio (31).

- d) Preparación de

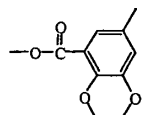


intermedio (32)

- 30 Una mezcla del intermedio (31) (0.01 mol) en ácido sulfúrico (20 ml) se enfrió hasta -30 °C, a continuación se añadió una mezcla de ácido nítrico (0.01 mol) en ácido sulfúrico (20 ml) gota a gota a -30 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La mezcla se vertió sobre agua helada, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para obtener el intermedio (32).

Ejemplo A.12

- 35 a) Preparación de

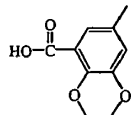


intermedio (33)

Una mezcla de 2,3-dihidroxi-5-metilbenzoato de metilo (0.27 mol) y K_2CO_3 (0.6 mol) en 1,2-dibromoetano (0.4 mol) y

acetona (1000 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, y se lavó con agua y solución 2 N de NaOH. La capa orgánica se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 30.5 g del intermedio (33).

5 b) Preparación de

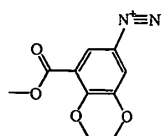


intermedio (34)

10 Una solución del intermedio (33) (0.146 mol) en NaOH (2 N) (400 ml) y THF (400 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el THF se eliminó por evaporación. El residuo se acidificó con HCl concentrado. El sólido resultante se filtró, se lavó y se secó para obtener 26.5 g del intermedio (34).

Ejemplo A.13

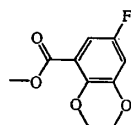
a) Preparación de



intermedio (35)

15 El intermedio (43) (0.086 mol) se añadió en porciones a una solución de HCl concentrado (18 ml) en agua (18 ml). La mezcla se enfrió hasta 5 °C. Se añadió una solución de nitrito sódico (0.086 mol) en agua (18 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 hora. El precipitado se filtró. El filtrado se enfrió, después se añadió a una
20 solución de NaBF₄ (0.146 mol) en agua (36 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua seguida de éter dietílico y se secó al vacío a 40 °C durante 12 horas para obtener 20 g del intermedio (35).

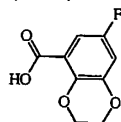
25 b) Preparación de



intermedio (36)

30 Una mezcla del intermedio (35) (0.0649 mol) y fluoruro sódico (0.259 mol) en tolueno (250 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante dos días. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 80/20 de ciclohexano/EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y el disolvente se evaporó para obtener 7.6 g del intermedio (36).

c) Preparación de

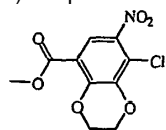


intermedio (37)

35 Se agitó una mezcla del intermedio (36) (0.0358 mol) e hidróxido de litio (0.0716 mol) en THF (70 ml) y agua (70 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se acidificó con HCl 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua, después se disolvió en CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 6.22 g del intermedio (37).

40 Ejemplo A.14

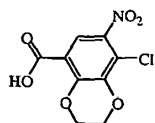
a) Preparación de



intermedio (38)

5 Se disolvió éster metílico del ácido 8-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxílico (0.44 mol) en ácido sulfúrico (850 ml). Esta solución se enfrió hasta una temperatura inferior a 0 °C. Se añadió ácido nítrico (fumante, 0.44 mol) en ácido sulfúrico (200 ml) gota a gota en 2 horas. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -10 °C, después se vertió sobre agua helada. Tras extraer con DCM se obtuvo el intermedio (38).

b) Preparación de



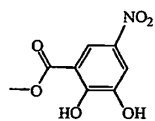
intermedio (39)

10 Se agitó una mezcla del intermedio (38) (0.20 mol) en THF (1000 ml) y NaOH (2N, 1000 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. El THF (700 ml) se eliminó por evaporación a 35 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). La capa acuosa separada se enfrió en un baño de hielo y se acidificó con HCl concentrado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 52 g del intermedio (39).

15

Ejemplo A.15

a) Preparación de

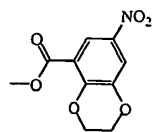


intermedio (40)

20 Una mezcla de ácido 5-amino-2,3-dihidroxibenzoico (0.62 mol) en ácido sulfúrico (110 ml) y metanol (1100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se mantuvo a reposo durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa separada se lavó con DCM y las capas orgánicas separadas se recogieron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto se secó para obtener 120 g del intermedio (40).

25

b) Preparación de



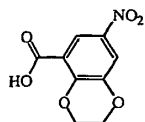
intermedio (41)

30 Una mezcla del intermedio (40) (0.35 mol), K₂CO₃ (0.77 mol) y bromuro de tetrabutilamonio (5 g) en 1,2-dibromoetano (42 ml), DMA (680 ml) y 2-propanona (1000 ml) se agitó y se calentó a reflujo (70 °C) durante 20 horas. Se añadieron más DMA (250 ml), bromuro de tetrabutilamonio (5 g) y 1-bromo-2-cloroetano (29 ml). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 44 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante el fin de semana. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. El concentrado se repartió entre agua y tolueno. La capa acuosa separada se lavó varias veces con DCM. Las capas orgánicas separadas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en DIPE y ACN para obtener 26 g del intermedio (41) (p.f. 140 °C).

35

40

c) Preparación de

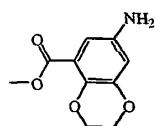


intermedio (42)

Una mezcla del intermedio (41) (0.063 mol) en NaOH 1 N (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución 1 N de HCl (100 ml) al precipitado formado. Esta mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y el precipitado formado se filtró y se secó para obtener 14.5 g del intermedio (42) (p.f. 234 °C).

Ejemplo A.16

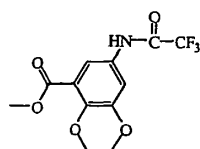
a) Preparación de



intermedio (43)

Se hidrogenó una mezcla del intermedio (41) (0.089 mol) en metanol (500 ml) a 50 °C con paladio sobre carbón (al 10%; 3 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (1 ml). Tras la incorporación del hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se filtró sobre dicalite y el filtrado se evaporó para obtener 20.9 g del intermedio (43).

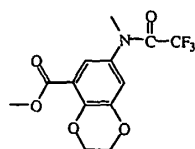
b) Preparación de



intermedio (43a)

Se añadió anhídrido del ácido trifluoroacético (0.11 mol) a una mezcla del intermedio (43) (0.1 mol) en triclorometano (130 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente : 90/10 de CHCl₂/MeOH). Las fracciones que contenían producto se recogieron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 98/2 de CH₂Cl₂/MeOH). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para obtener 11.0 g del intermedio (43a).

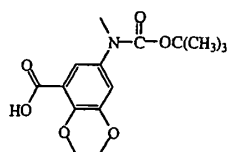
c) Preparación de



intermedio (44)

Se agitó el intermedio (43a) (0.036 mol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico al 60% en parafina (0.0432 mol) en porciones en una corriente de nitrógeno. Esta mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C. A continuación, se añadió yodometano (0.0432 mol) gota a gota a 50 °C en una corriente de nitrógeno. Esta mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche, a continuación la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua (680 ml) y después se extrajo con tolueno. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se concentró para obtener 10.8 g del intermedio (44).

d) Preparación de

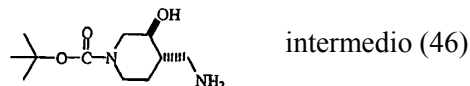


intermedio (45)

Una mezcla del intermedio (44) (0.0338 mol) en NaOH 1 N (0.07 mol) y agua (60 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se añadió dicarbonato de *tert*-butilo (0.041 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió HCl 1 N (0.07 mol) y el residuo se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó, se filtró y se concentró para obtener 10.0 g del intermedio (45).

Ejemplo A.17

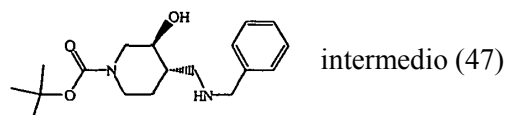
Preparación de



- 5 Se hidrogenó una mezcla de (*trans*)-3-hidroxi-4-[[fenilmetil]amino]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo [descrito en WO-00/37461 como intermedio (1-d)] (0.023 mol) en metanol (100 ml) con paladio sobre carbón (al 10%, 1 g) como catalizador. Tras la incorporación del hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se solidificó en DIPE + ACN, se filtró y se secó para obtener 4 g de (*trans*)-4-(aminometil)-3-hidroxi-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 46, p.f. 178 °C).

10 **Ejemplo A.18**

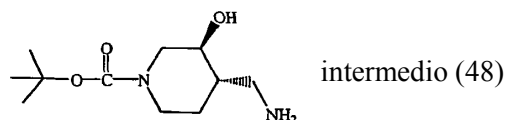
a) Preparación de



- 15 Se separó (*trans*)-3-hidroxi-4-[[fenilmetil]amino]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo [descrito en WO-00/37461 como intermedio (1-d)] (2.73 mol) y se purificó mediante cromatografía en columna quiral en Chiralcel AD (eluyente: 80/20 de hexano/etanol). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Se añadió tolueno y se formó un azeótropo que se eliminó en el evaporador rotatorio para obtener 377 g de (3*S-trans*)-3-hidroxi-4-[[fenilmetil]amino]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 47).

20

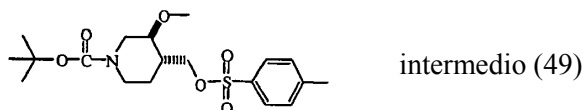
b) Preparación de



- 25 Se hidrogenó una mezcla del intermedio (47) (0.028 mol) en metanol (100 ml) con carbón sobre paladio (al 10%, 2 g) como catalizador. Tras la incorporación del hidrógeno (1 equivalente), el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó para obtener 4.7 g de (3*S-trans*)-4-(aminometil)-3-hidroxi-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio (48); $[\alpha]_D^{20} = +4.37^\circ$ (c = 24.03 mg/5 ml en CH₃OH)).

30 **Ejemplo A.19**

a) Preparación de

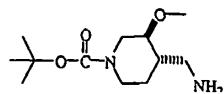


35

Reacción en atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico (0.3 mol) a una solución de *trans*-3-hidroxi-4-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo [descrito en WO-00/37461 como intermedio (1-c)] (0.27 mol) en THF (1300 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0.54 mol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 90 minutos. Se añadió una pequeña cantidad de agua. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener *trans*-4-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]-3-metoxi-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 49).

40

b) Preparación de

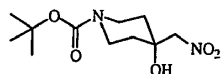


intermedio (50)

- 5 Una mezcla del intermedio (49) (0.065 mol) en THF (250 ml) se trató con NH_3 líquido en un autoclave a 125 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se repartió entre una solución acuosa al 5% de NaOH y DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 16 g de (*trans*)-4-(aminometil)-3-metoxi-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (intermedio 50).

Ejemplo A.20

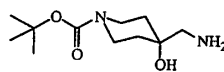
- 10 a) Preparación de



intermedio (51)

- 15 Una mezcla de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de *tert*-butilo (0.1 mol) y nitrometano (0.1 mol) en metanol (200 ml) se agitó a 10 °C. Se añadió metanolato de sodio (0.11 mol) gota a gota a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua, a continuación se neutralizó con ácido acético y después se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se filtró, se lavó y se secó para obtener 17.2 g del intermedio (51) (p.f. 160 °C).

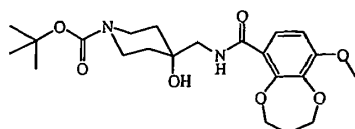
- 20 b) Preparación de



intermedio (52)

- 25 Se hidrogenó una mezcla del intermedio (51) (0.058 mol) y ácido acético (12 ml) en metanol (250 ml) a 14 °C con paladio sobre carbón (al 10%, 1 g) como catalizador. Después de la incorporación del hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. Se añadieron hielo/agua al residuo, después se alcalinizó con hidróxido de potasio y se añadió K_2CO_3 para eliminar las sales. Esta mezcla se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica separada se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se filtró, se lavó y se secó para obtener 7.5 g del intermedio (52).

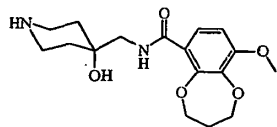
- 30 c) Preparación de



intermedio (53)

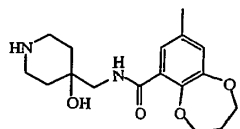
- 35 Se añadieron trietilamina (0.0373 mol, 5.2 ml) seguida de cloroformiato de etilo (0.0373 mol) gota a gota a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C a una mezcla del intermedio (8) (0.0373 mol) en DCM (100 ml) en corriente de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 45 minutos (primera mezcla). Se añadió trietilamina (0.0373 mol, 5.2ml) a temperatura ambiente a una mezcla del intermedio (52) (0.0373 mol) en DCM (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se añadió gota a gota a una temperatura de entre 0 °C y 5 °C a la primera mezcla. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se vertió sobre agua helada. Se añadió DCM. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 97/3/0.1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó para obtener 12 g del intermedio (53).

- 45 d) Preparación de



intermedio (54)

- 5 Una mezcla del intermedio (53) (0.0275 mol) en HCl/2-propanol (12 ml) y 2-propanol (120 ml) se agitó a 50 °C durante la noche, después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 8.2 g del intermedio (54).
El intermedio (55) se preparó de forma análoga.

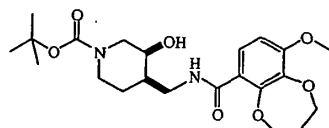


intermedio (55)

10

Ejemplo A.21

a) Preparación de



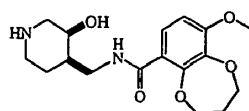
intermedio (56)

15

- Se añadió trietilamina (0.03 mol) a una mezcla del intermedio (8) (0.03 mol) en triclorometano. A continuación, se añadió cloroformiato de etilo (0.03 mol) a una temperatura inferior a 10 °C. La mezcla se agitó durante 45 minutos para obtener la mezcla (I). Se vertió una mezcla de *cis*-3-hidroxi-4-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo [descrito en WO-00/37461 como intermedio (1-f)] (0.03 mol) en triclorometano sobre una mezcla (I) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, se lavó con una solución acuosa al 5 % de NaOH seguida de agua, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 14 g del intermedio (56).

20

b) Preparación de

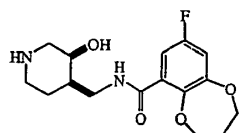


intermedio (57)

25

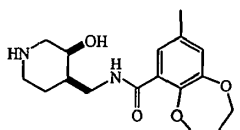
- Una mezcla del intermedio (56) (0.03 mol), HCl/2-propanol (30 ml) y 2-propanol (300 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se acidificó con una solución al 5% de HCl y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se alcalizó con una solución al 5% de NaOH y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 8 g del intermedio (57).
Los intermedios (58) y (59) se prepararon de forma análoga.

30



intermedio (58)

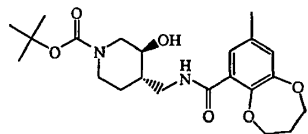
35



intermedio (59)

Ejemplo A.22

a) Preparación de

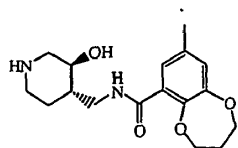


intermedio (60)
(3S-trans)

5 Se agitó una mezcla del intermedio (2) (0.336 mol) y trietilamina (0.4 mol) en DCM (1000 ml) a 5 °C, después se añadió cloroformiato de etilo (0.35 mol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió una solución del intermedio (48) (83 g) en DCM (1000 ml) a 5 °C, después la mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 150 g del intermedio (60).

10

b) Preparación de

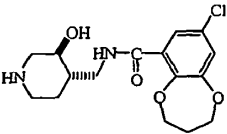
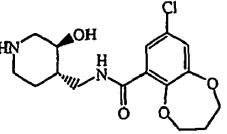
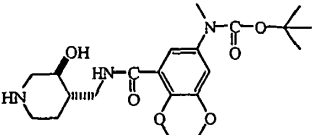
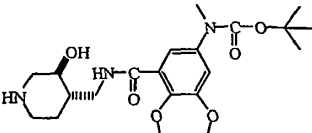
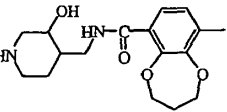
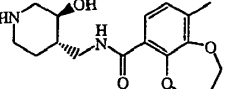
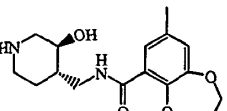
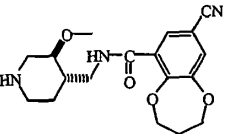
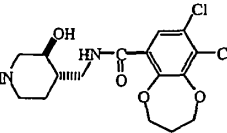
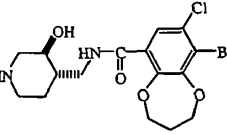
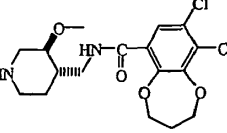


intermedio (61)
(3S-trans)

15 Una mezcla del intermedio (60) (0.336 mol) en 2-propanol saturado con HCl (160 ml) y 2-propanol (1400 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en una mezcla de DCM y una pequeña cantidad de metanol. La mezcla se lavó con solución acuosa de amoníaco, y la capa orgánica se separó, se secó y se filtró. El disolvente se evaporó para obtener 71 g del intermedio (61).

20 Tabla I-1: Los intermedios (62) -(88) se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento del Ejemplo A.20

Intm.	Estructura	Datos físicos
62		<i>trans</i> ; .HCl (1:2)
63		<i>trans</i> ;
64		<i>trans</i> ;
65		<i>trans</i> ; .HCl (1:1)
66		<i>trans</i> ;
67		<i>trans</i> ;

Intm.	Estructura	Datos físicos
68		<i>trans</i> ;
69		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
70		<i>trans</i> ;
71		<i>trans</i> ;
72		
73		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
74		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
75		<i>trans</i> ;
76		<i>trans</i> ; .HCl (1:1)
78		<i>trans</i> ; .HCl (1:1)
79		<i>trans</i> ; .HCl (1:1)

Intm.	Estructura	Datos físicos
80		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
81		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
82		<i>trans</i> ;
83		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
84		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
85		<i>trans</i> ;
86		<i>trans</i> ;
87		3 <i>S</i> - <i>trans</i> ;
88		<i>trans</i> ;

B. Preparación de los compuestos finales

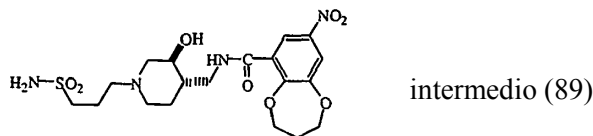
Ejemplo B.1

5 Una mezcla del intermedio (62) (0.008 mol), 3-cloro-1-propanosulfonamida (0.012 mol) y Na₂CO₃ (0.03 mol) en 2-butanol (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 40 horas. Se añadió más 3-cloro-1-propanosulfonamida (0.02 mol) y la mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 24 horas; después se enfrió. El producto pegajoso precipitó. Los sólidos se filtraron. El sólido pegajoso remanente se disolvió en CH₃OH/CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se concentró. Se añadió metanol al filtrado. El residuo se recristalizó en metanol. El sólido se filtró, se lavó con metanol y se secó. El residuo se lavó con H₂O/CH₂Cl₂, se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 2.02 g del compuesto (1) (p.f.150 °C).

10

Ejemplo B.2

a) Preparación de

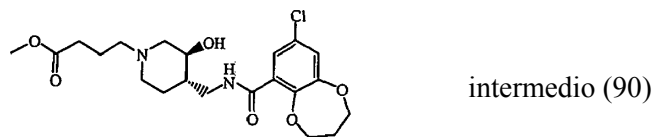


5 Una mezcla del intermedio (63) (0.01 mol), 3-cloro-1-propanosulfonamida (0.015 mol) y Na_2CO_3 (0.02 mol) en isobutanol (100 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 70 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y metanol, después se lavó con agua, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 90/10 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para obtener 0.9 g del intermedio (89).

10 b) Se hidrogenó una mezcla del intermedio (89) (0.002 mol) en metanol (150 ml) con paladio sobre carbón al 10% (0.5 g) como catalizador en presencia de una solución de tiofeno (0.5 ml). Tras la incorporación del hidrógeno (3 equivalentes), el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$). Las fracciones que contenían producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanol y una pequeña cantidad de DIPE, se convirtió en la sal del ácido (*E*)-2-butenodioico (1:1), se filtró, se lavó y se secó para obtener 0.72 g del compuesto (8) (p.f. 186 °C).

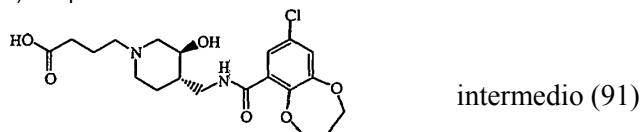
Ejemplo B.3 (Ejemplo de referencia)

a) Preparación de



20 Se agitó una mezcla del intermedio (69) (0.05 mol), 4-bromobutanoato de metilo (0.06 mol) y trietilamina (0.06 mol) en DMF (300 ml) durante 20 horas a 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y se extrajo con tolueno. La capa orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: 95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó para obtener 17.1 g del intermedio (90).

b) Preparación de

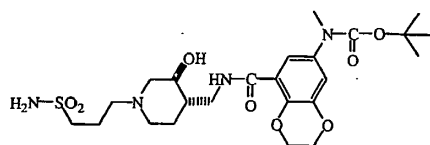


30 El intermedio (90) (0.036 mol) se disolvió en THF (35 ml). Se añadió NaOH 1 N (0.036 mol) gota a gota en 2 horas a 18-20 °C (baño de hielo). La mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se añadió NaOH 1 N (5 ml) y la mezcla se agitó durante una hora más. Se añadió HCl 1 N (0.036 mol) gota a gota en una hora a 18-20 °C (baño de hielo). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó para obtener 17.5 g del intermedio (91).

40 c) Se añadió trietilamina (0.01 mol) a 5 °C a una mezcla del intermedio (91) (0.005 mol) en DCM (100 ml), a continuación se añadió cloroforniato de etilo (0.005 mol) gota a gota a 5 °C y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. Se añadió metanosulfonamida (0.01 mol) a 5 °C, la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó y se secó para obtener 1.05 g del compuesto (15) (p.f. 110 °C; $[\alpha]_D^{20} = -14.96^\circ$ (c = 22.06 mg/5 ml en CH_3OH)).

Ejemplo B.4

a) Preparación de



intermedio (92)

5 Una mezcla del intermedio (70) (0.01 mol), 3-cloro-1-propanosulfonamida (0.02 mol) y Na_2CO_3 (0.02 mol) en 2-metil-1-propanol (100ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 48 horas, después se filtró en caliente. El disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: 95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$) para obtener 2 g del intermedio (92).

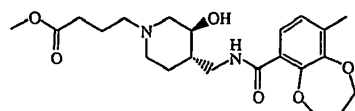
10 b) El intermedio (92) (0.0037 mol) en $\text{HCl}/2$ -propanol (5 ml) y 2-propanol (60 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó y se secó para obtener 1.08 g del compuesto (3) (p.f. 130 °C).

Ejemplo B.5

15 Se agitó una mezcla del intermedio (69) (0.0117 mol) y etenosulfonamida (0.0141 mol) en cobre (poca cantidad) a 125 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (poca cantidad)/ H_2O . La mezcla se basificó con K_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 90/10/1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE. El precipitado se filtró y se secó para obtener 2.506 g del compuesto (22) (p.f. 162 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.81$ (c = 14.75 mg/2 ml en CH_3OH)).

Ejemplo B.6 (Ejemplo de referencia)

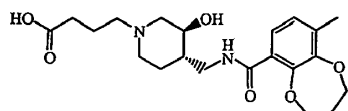
20 a) Preparación de



intermedio (93)

25 Se agitó una mezcla del intermedio (73) (0.036 mol), 4-bromobutanoato de metilo (0.047 mol) y trietilamina (0.09 mol) en DMF (200 ml) a 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre agua y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó en gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: 97/3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$). Las fracciones que contenían producto se recogieron y el disolvente se evaporó para obtener 12.4 g del intermedio (93).

30 b) Preparación de



intermedio (94)

35 Se agitó una mezcla del intermedio (93) (0.0295 mol) en agua (50 ml) a 95 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó para obtener 8.5 g del intermedio (94).

40 c) Se añadió cloroformiato de etilo (0.007 mol) gota a gota a una mezcla del intermedio (94) (0.007 mol), trietilamina (0.014 mol) en DCM (50 ml) a una temperatura de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.014 mol) a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash en Biotage (eluyente: 99/1, 97/3, 96/4, 94/6 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$). Las fracciones que contenía producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE para obtener 0.7 g (21%) del compuesto (27) (p.f. 142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.24$ (c = 9.83 mg/5 ml en CH_3OH)).

Ejemplo B.7 (Ejemplo de referencia)

- Se añadió hidruro sódico al 60% en aceite (0.0033 mol) a temperatura ambiente a una mezcla del compuesto (36) (0.0027 mol) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.0027 mol). La mezcla se agitó durante 48 horas, se vertió sobre agua helada, se saturó con K_2CO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó.
- 5 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 80/20/2 de $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con H_2O/K_2CO_3 y se saturó con K_2CO_3 . La capa orgánica se separó, se secó y se filtró, y el disolvente se evaporó para obtener 0.21 g del compuesto (37).
- 10 Las Tablas F-1-F-4 enumeran los compuestos que se prepararon de acuerdo con uno de los Ejemplos anteriores.

Tabla F-1

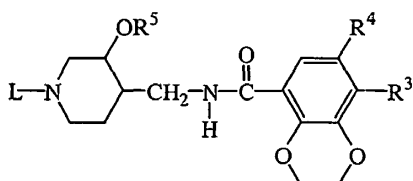
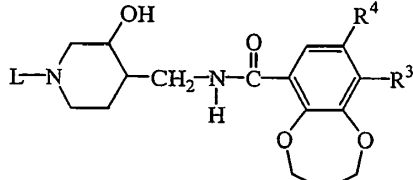
						
Co. N.º	Ej. N.º	-L	R ³	R ⁴	R ⁵	Datos físicos
1	B.1	$H_2N-SO_2-(CH_2)_3-$	Cl	NH_2	H	<i>trans</i> ; hidrato (1:1), p.f. 150 °C
2	B.2	$H_2N-SO_2-(CH_2)_3-$	H	NH_2	H	<i>trans</i> ; hidrato (1:1), p.f. 207 °C
3	B.4b	$H_2N-SO_2-(CH_2)_3-$	H	$NHCH_3$	H	<i>trans</i> ; clorhidrato (2:3) hidrato (1:2) 2-propanolato (2:1), p.f. 130 °C
4	B.1	$H_2N-SO_2-(CH_2)_4-$	CH_3O	H	H	3 <i>S-trans</i> , p.f. 190 °C, $[\alpha]_D^{20} = -10.64^\circ$ (c = 25.38 mg/5 ml en metanol)
5	B.1	$H_2N-SO_2-(CH_2)_4-$	H	CH_3	H	3 <i>S-trans</i> , $[\alpha]_D^{20} = -11.82^\circ$ (c = 10.66 mg/2 ml en metanol)
6	B.1	$H_2N-SO_2-(CH_2)_4-$	CH_3O	H	CH_3	<i>trans</i> ; p.f. > 70 °C
7	B.1	$H_2N-SO_2-(CH_2)_4-$	H	F	H	3 <i>S-trans</i> ; p.f. 164 °C

Tabla F-2

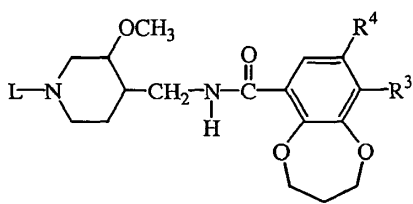
						
Co. N.º	Ej. N.º	-L	R ³	R ⁴	Datos físicos	
8	B.2b	$H_2N-SO_2-(CH_2)_3-$	H	NH_2	<i>trans</i> ; E-2-butenodioato (1:1), p.f. 186 °C	
9	B.1	$H_2N-SO_2-(CH_2)_3-$	Cl	NH_2	<i>trans</i> , p.f. 158 °C	
10	B.1	$C_6H_5-NH-SO_2-(CH_2)_3-$	CH_3	H	<i>trans</i> , p.f. 58 °C	
11	B.1	$(CH_3)_2CH-NH-SO_2-(CH_2)_3-$	H	CH_3	<i>trans</i> ; etanodioato (1:1), p.f. 80 °C	
12	B.1	$C_6H_5-NH-SO_2-(CH_2)_3-$	H	CH_3	<i>trans</i> ; clorhidrato (1:1), p.f. 137 °C	

ES 2 384 242 T3

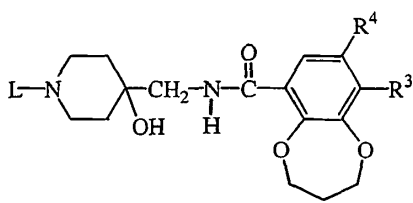
13	B.1	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-NH-SO}_2^-(\text{CH}_2)_3^-$	CH_3	H	<i>trans</i> ; clorhidrato (1:1), p.f. 171 °C
14	B.1	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-NH-SO}_2^-(\text{CH}_2)_3^-$	H	Cl	<i>trans</i> ; etanodioato (1:1), p.f. 170 °C
15 (Ejemplo de referencia)	B.3c	$\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-CO-}(\text{CH}_2)_3^-$	H	Cl	3 <i>S-trans</i> , p.f. 110 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.96^\circ$ (c = 22.06 mg/5 ml en metanol)
16	B.4	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	H	CH_3NH	<i>trans</i> ; <i>E</i> -2-butenodioato (2:1) hidrato (1:1) etanolato (2:1), p.f. 100 °C
17	B.1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-SO}_2(\text{CH}_2)_3^-$	H	Cl	<i>trans</i> , p.f. 90 °C
18	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	CH_3	H	<i>trans</i> , p.f. 126 °C
19	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	H	CH_3	<i>trans</i> , p.f. 82 °C
20	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	H	CH_3	<i>trans</i> , p.f. 170 °C
21	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	H	Cl	<i>trans</i> , p.f. 56 °C
22	B.5	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_2^-$	H	Cl	3 <i>S-trans</i> , p.f. 162 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.81^\circ$ (c = 14.75 mg/2 ml en metanol)
23	B.5	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_2^-$	CH_3	H	3 <i>S-trans</i> , p.f. 200 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.73^\circ$ (c = 7.70 mg/2 ml en metanol)
24	B.1	$\text{CH}_3\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	H	CH_3	<i>trans</i> , p.f. 150 °C
25	B.5	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_2^-$	H	CH_3	3 <i>S-trans</i> , p.f. 166 °C
26	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	H	Cl	3 <i>S-trans</i> , p.f. 172 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.89^\circ$ (c = 10.64 mg/2 ml en metanol)
27 (Ejemplo de referencia)	B.6c	$\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-CO-}(\text{CH}_2)_3^-$	CH_3	H	3 <i>S-trans</i> ; clorhidrato (10:1), p.f. 142 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.24^\circ$ (c = 9.83 mg/5 ml en metanol)
28 (Ejemplo de referencia)	B.3	$\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-CO-}(\text{CH}_2)_3^-$	H	CH_3	3 <i>S-trans</i> ; hidrato (1:1), p.f. 124 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.19^\circ$ (c = 10.22 mg/5 ml en metanol)
29	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	CH_3	H	3 <i>S-trans</i> , p.f. 190 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.50^\circ$ (c = 10.10 mg/2 ml en metanol)
30	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	Cl	Cl	<i>trans</i> , p.f. 181 °C
31	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	Br	Cl	<i>trans</i> , p.f. 187 °C
32	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2(\text{CH}_2)_4^-$	CH_3O	H	3 <i>S-trans</i> , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.85^\circ$ (c = 12.23 mg/2 ml en metanol)
33	B.1	$\text{CH}_3\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	H	Cl	<i>trans</i> ; oxalato (1:1)
34	B.1	$\text{CH}_3\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	CH_3	H	3 <i>S-trans</i> ; oxalato (1:1), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.69^\circ$ (c = 7.86 mg/2 ml en metanol)
35	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	H	F	3 <i>S-trans</i> , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.39^\circ$ (c = 10.01 mg/2 ml en metanol)
36	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	H	CH_3	3 <i>S-trans</i>
37 (Ejemplo de referencia)	B.7	$\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-NH-SO}_2\text{-(CH}_2)_3^-$	H	CH_3	3 <i>S-trans</i> ; p.f. 108 °C
38	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	H	CH_3	<i>cis</i> ; p.f. 122 °C
39	B.1	$\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-(CH}_2)_4^-$	H	F	<i>cis</i>

40	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ O	H	<i>cis</i>
----	-----	---	-------------------	---	------------

Tabla F-3

					
Co. N.º	Ej. N.º	-L	R ³	R ⁴	Datos físicos
41	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₃ -	H	CN	<i>trans</i> ; oxalato (1:1), p.f. 145 °C
42	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₄ -	Cl	Cl	<i>trans</i> , p.f. 156 °C
43	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₄ -	Br	Cl	<i>trans</i> , p.f. 120 °C
44	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₄ -	H	F	<i>trans</i> ; oxalato (1:1)
45	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₄ -	H	Cl	<i>trans</i>
46	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₃ -	H	F	<i>trans</i> ; p.f. 138 °C

5 Tabla F-4

					
Co. N.º	Ej. N.º	-L	R ³	R ⁴	Datos físicos
47	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₄ -	CH ₃ O	H	-
48	B.1	H ₂ N-SO ₂ -(CH ₂) ₄ -	H	CH ₃	p.f. 152 °C

Ejemplos farmacológicos

Ejemplo C.1 : "Antagonismo de 5HT₄"

- 10 Se cultivaron células del clon 9 de h5-HT_{4b}-HEK 293 en placas de Petri de 150 mm y se lavaron dos veces con PBS frío. A continuación, las células se rasparon de las placas y se suspendieron en tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, y se recogieron por centrifugación a 23 500 rpm durante 10 minutos. El pellet se resuspendió en Tris-HCl 5 mM, pH 7.4, y se homogeneizó con un homogeneizador Ultra Turrax. Las membranas se separaron por centrifugación a 30 000 rpm durante 20 min, se resuspendieron en Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, y se conservaron a -80 °C. Para el
- 15 experimento, las mezcla de ensayo (0.5 ml) contenían 50 µl del ligando valorado (antagonista de 5-HT₄ [³H]GR113808 0.1 nM) y 0.4 ml de preparado de membrana (15 µg de proteína/ml). Se añadieron 50 µl de DMSO al 10% para determinar la unión total. Se añadieron 50 µl de 1 µM de 8-amino-7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxilato de (+)-*trans*-(1-butil-3-hidroxi-4-piperidinil)metilo (un agonista de 5HT₄ patentado por Janssen Pharmaceutica) para determinar la unión no específica. El tampón de ensayo de [³H]GR113808 fue HEPES-NaOH
- 20 50 mM, pH 7.4. Las mezclas se incubaron durante 30 min a 25 °C. La incubación se detuvo por filtración sobre un Unifilter 96 GF/B preempapado en polietilenimina al 0.1%, seguida de seis pasos de lavado con HEPES-NaOH 50 mM, pH 7.4. Se calcularon las isotermas para la unión respecto a la concentración de ligandos (hipérbola rectangular) mediante un análisis de regresión no lineal y los valores de pCI₅₀ para todos los compuestos estudiados se enumeran a continuación en la Tabla C.1.

25

Tabla C.1: Datos de antagonismo de 5HT₄

5

Co. N.º	pCl ₅₀	Co. N.º	pCl ₅₀	Co. N.º	pCl ₅₀
1	7.92	17	8.75	33	8.66
2	8.02	18	8.28	34	8.94
3	7.66	19	8.47	35	9.39
4	8.83	20	8.33	37	7.8
5	9.13	21	8.52	38	7.95
6	7.54	22	8.27	39	7.9
7	8.73	23	8.24	40	6.8
8	7.3	24	8.54	41	7.25
9	7.61	25	8.07	42	8.82
10	8.89	26	9.17	43	8.77
11	8.4	27	7.92	44	8.43
12	8.79	28	7.51	45	8.86
13	8.47	29	8.78	46	8.38
14	8.71	30	8.77	47	7
15	7.45	31	9.05	48	7.68
16	6.56	32	8.44		

Ejemplo C.2: "Estabilidad metabólica"

10 Se prepararon preparados de tejido subcelular de acuerdo con Gorrod *et al.* (Xenobiotica 5: 453-462, 1975) mediante la separación centrífuga después de la homogeneización mecánica de tejido. Se lavó el tejido hepático en tampón Tris-HCl 0.1 M (pH 7.4) helado para eliminar el exceso de sangre. El tejido se secó con papel de filtro, se pesó y se cortó en trozos grandes utilizando tijeras quirúrgicas. Los trozos de tejido se homogeneizaron en 3 volúmenes de tampón fosfato 0.1 M (pH 7.4) helado.

15 Los homogenatos tisulares se centrifugaron a 9000 x durante 20 minutos a 4 °C. El sobrenadante resultante se conservó a -80 °C y se denomina 'S9'.

20 La fracción S9 se puede centrifugar además a 100.000 x g durante 60 minutos (4 °C). El sobrenadante resultante se aspiró cuidadosamente, se dividió en alícuotas y denominó 'citosol'. El pellet se resuspendió en tampón fosfato 0.1 M (pH 7.4) hasta un volumen final de 1 ml por 0.5 g de peso del tejido original y se denominó 'microsomas'.

25 Todas las fracciones subcelulares se dividieron en alícuotas, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se conservaron a -80 °C hasta su uso.

30 Para las muestras que se han de estudiar, la mezcla de incubación contenía PBS (0.1M), compuesto (5 µM), microsomas (1 mg/ml) y un sistema generador de NADPH (glucosa-6-fosfato 0.8 mM, cloruro de magnesio 0.8 mM y 0.8 unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). Las muestras de control contenían el mismo material pero los microsomas fueron reemplazados por microsomas inactivados térmicamente (10 minutos a 95 grados Celsius). La recuperación de los compuestos en las muestras de control fue siempre de un 100%.

35 Las mezclas se preincubaron durante 5 minutos a 37 grados Celsius. La reacción comenzó en el punto de evaluación cero (t = 0) añadiendo NADP 0.8 mM y las muestras se incubaron durante 60 minutos (t=60). La reacción se detuvo añadiendo 2 volúmenes de DMSO. A continuación, las muestras se centrifugaron durante 10 minutos a 900 x g y el sobrenadante se conservó a temperatura ambiente durante un periodo no superior a 24 horas antes del análisis. Todas las incubaciones se llevaron a cabo por duplicado. Se llevó a cabo el análisis del sobrenadante mediante un análisis LC-MS. Se llevó a cabo la elución de las muestras en una Xterra MS C18 (50 x 4.6 mm, 5 µm, Waters, EE. UU.). Se utilizó un sistema de HPLC Alliance 2790 (proveedor: Waters, EE. UU.). Se eluyó con tampón

5 A (acetato de amonio 25 mM (pH 5.2) en H₂O/acetonitrilo (95/5)), siendo el disolvente B acetonitrilo y el disolvente C metanol con una velocidad de flujo de 2.4 ml/min. El gradiente empleado fue incrementando la concentración de la fase orgánica de un 0% a un 50% de B y un 50 % de C en 5 min hasta un 100% de B en 1 minuto en forma lineal y una concentración de la fase orgánica se mantuvo estacionaria durante 1.5 minutos más. El volumen total de inyección de las muestras era 25 µl.

10 Se utilizó un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Quatro dotado de una fuente de ESP como detector. La temperatura de la fuente y de desolvatación se fijaron a 120 y 350 °C respectivamente y se utilizó nitrógeno como gas desecante y nebulizador. Los datos se adquirieron en modo de barrido positivo (reacción monoiónica). El voltaje focal se fijó a 10 V y el tiempo de permanencia era de 1 segundo.

La estabilidad metabólica se expresó como el % de metabolismo del compuesto después de 60 minutos (ecuación presentada a modo de ejemplo) de incubación en presencia de microsomas activos (E(act)).

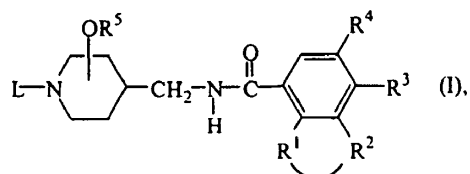
$$15 \quad (\% \text{ de metabolismo} = 100\% - \left(\frac{\text{Corriente iónica total (TIC) de E(act) a t=60}}{\text{TIC de E(act) a t=0}} \right) \times 100)$$

Tabla C.2: % de compuesto metabolizado después de 60 minutos

Co. N.º	% metabolizado		Co. N.º	% metabolizado
4	11		27	5
5	13		28	6
6	9		29	17
7	3		30	12
15	36		31	18
18	7		32	0
19	14		35	15
20	2		38	3
21	21		39	2
22	28.5		40	0
23	8		44	27
24	53		47	0
25	8.5		48	6
26	13			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 una de sus formas estereoquímicamente isoméricas, una de sus formas de *N*-óxido, o una de sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables,

donde

-R¹-R²- es un radical bivalente de fórmula

10 -O-CH₂-O- (a-1),

-O-CH₂-CH₂- (a-2),

-O-CH₂-CH₂-O- (a-3),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-4),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-5),

15 -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-6),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-7),

-O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-8),

donde en dichos radicales bivalentes opcionalmente uno o dos átomos de hidrógeno del mismo átomo de carbono o de átomos de carbono diferentes se pueden reemplazar por alquilo C₁₋₆ o hidróxi,

20 R³ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o alquiloxi C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; ciano, amino o, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino;

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y el radical -OR⁵ está situado en la posición 3 o 4 del resto piperidina;

L es un radical de fórmula -Alq-R⁶, en el que Alq es alcanodiilo C₁₋₄; y

25 R⁶ es aminosulfonilo o aminosulfonilo sustituido con alquilo C₁₋₄ o fenilo.

2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 donde el radical -OR⁵ está situado en la posición 3 del resto piperidina con configuración *trans*.

3. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 2 donde la configuración absoluta de dicho resto piperidina es (3*S*, 4*S*).

30 4. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

35 5. Un proceso para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 donde una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 está en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable.

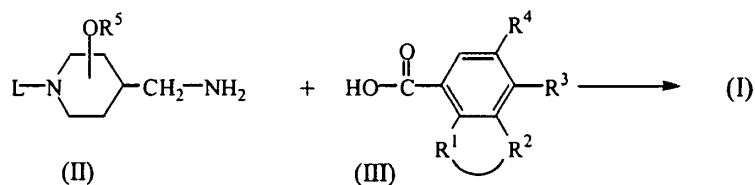
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar como medicina.

40 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

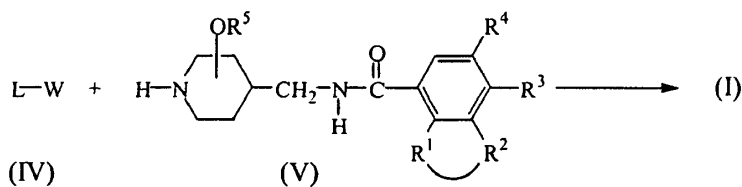
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar en el tratamiento de la hipermotilidad, el síndrome del intestino irritable (SII), SII con predominio de estreñimiento o diarrea, SII con predominio de dolor o sin dolor, o la hipersensibilidad intestinal.

5 9. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) donde

a) se hace reaccionar un intermedio de fórmula (II) con un derivado de tipo ácido carboxílico de fórmula (III) o un derivado funcional reactivo de este;



b) un intermedio de fórmula (IV) se somete a *N*-alquilación con un intermedio de fórmula (V) en un disolvente de reacción inerte y opcionalmente en presencia de una base adecuada;



donde, en los esquemas de reacción anteriores, los radicales $-R^1-R^2-$, R^3 , R^4 , R^5 y L son como se definieron en la reivindicación 1 y W es un grupo saliente adecuado;

20 c) o los compuestos de fórmula (I) se interconvierten mediante reacciones de transformación conocidas en la técnica; o, si se desea, un compuesto de fórmula (I) se convierte en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable o, por el contrario, una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula (I) se convierte en una base libre con álcali; y, si se desea, preparando formas estereoquímicamente isoméricas de estos.