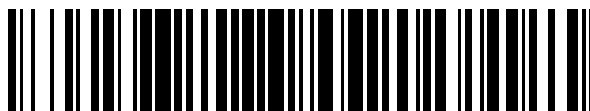


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 812**

51 Int. Cl.:
C07D 401/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06776430 .8**
96 Fecha de presentación: **24.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1907374**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.04.2008**

54 Título: **Derivados de bencilpiperazina útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales**

30 Prioridad:
26.07.2005 GB 0515381
09.06.2006 GB 0611469

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2012

73 Titular/es:
GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB

72 Inventor/es:
JOHNSON, CHRISTOPHER
NORBERT, GLAXOSMITHKLINE;
MACPHERSON, DAVID
TIMOTHY, GLAXOSMITHKLINE;
STANWAY, STEVEN JAMES, GLAXOSMITHKLINE;
STEMP, GEOFFREY, GLAXOSMITHKLINE;
THOMPSON, MERVYN, GLAXOSMITHKLINE y
WESTAWAY, SUSAN MARIE, GLAXOSMITHKLINE

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

ES 2 390 812 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de bencilpiperazina útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

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

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

La motilina es un péptido de 22 aminoácidos que se encuentra en grandes cantidades en células de tipo endocrinas del tracto gastrointestinal, y especialmente en las zonas de duodeno-yeyuno. Se sabe que durante el ayuno el péptido está asociado con el inicio de la actividad del complejo de migración de la Fase III en el estómago [Boivin et al., *Dig. Dis. Sci.* 1992, 37, 1562], lo que sugiere una función en los mecanismos de actividad procinética. La motilina también es liberada del intestino durante la alimentación, alimentación falsa, distensión gástrica o por aplicación oral o intravenosa de nutrientes [Christofides et al., *Gut* 1979, 20, 102; Bormans et al., *Scand. J. Gastroenterol.* 1987, 22, 781], lo que sugiere papeles adicionales para este péptido en la modulación de los modelos de motilidad durante la alimentación.

Se sabe que en los animales o en el hombre, la motilina aumenta la motilidad gastrointestinal, y promueve el vaciado gástrico y la propulsión intestinal en la dirección anal, tanto durante las condiciones de ayuno como de alimentación. Se cree que esta actividad se debe principalmente al favorecimiento de al menos la función excitatoria colinérgica del intestino [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267], que quizás también implica la activación del nervio vago [Mathis & Malbert, *Am. J. Physiol.* 1998, 274, G80]. Además, las concentraciones más altas de motilina provocan directamente una contracción pequeña del músculo [Van Assche et al., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 267].

Se ha mostrado que la eritromicina antibiótica mimetiza la actividad gastrointestinal de la motilina, además de sus propiedades antibióticas previamente descritas [véase Peeters, en *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* Ed., Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51]. Más recientemente, se ha mostrado que la eritromicina activa el receptor GPR38, confirmando su capacidad para mimetizar la función de la motilina [Carreras et al., *Analyt. Biochem.* 2002, 300, 146]. Además, la disponibilidad de este agonista no peptídico del receptor de la motilina ha permitido al menos realizar algunos estudios clínicos para examinar el potencial clínico de los agonistas del receptor de motilina. Estos estudios han demostrado sistemáticamente una capacidad para aumentar el vaciado gástrico en diferentes afecciones asociadas con la gastroparesis, tales como la dispepsia funcional y la gastroparesis diabética. Además, se ha mostrado que la eritromicina aumenta la presión del esfínter esofágico inferior en el hombre, que junto con el aumento del vaciado gástrico, sugieren una función en el tratamiento de los trastornos de reflujo gastroesofágico (RGE). Finalmente, la eritromicina se ha usado para promover la actividad de propulsión gastrointestinal, encontrándose utilidad clínica en el tratamiento de la pseudoobstrucción y en afecciones con la motilidad clónica afectada [Peeters, en *Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia* Ed., Herbert MK et al. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51].

Por consiguiente, se espera que los agonistas en el receptor GPR38 mimeticen la actividad de la motilina y tengan utilidad clínica en el tratamiento de trastornos gastrointestinales asociados con la hipomotilidad, especialmente los trastornos funcionales del intestino tales como el RGE, la dispepsia funcional (DF) y el síndrome del intestino irritable (SII). Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de otras afecciones GI en las que se conoce la causa y en las que la motilidad GI es menor. Dichas afecciones incluyen el estreñimiento, producido por diferentes enfermedades tales como las asociadas con la neuropatía y/o por la administración de otros fármacos, pseudoobstrucción intestinal, íleo paralítico después de cirugía o algunas otras manipulaciones, estasis gástrica o hipomotilidad producida por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos. Es interesante que la capacidad de la motilina o eritromicina para activar el nervio vago, la asociación de este nervio con los cambios en el comportamiento alimentario [p. ej., Furness et al., *Auton. Neurosci.* 2001, 92, 28] y la situación cromosómica de GPR38 [basado en Ensembl: 13q21.1 (58.46 - 59.46 Mb)] en los marcadores (D13S257- 13q14.11 a D13S258 en 13q21.33) de un locus asociado con la obesidad [Feitosa et al., *Am. J. Hum. Genet.* 2002, 70, 72] también sugieren que los agonistas activos en el receptor GPR38, además de promover la motilidad gastrointestinal, facilitarán los comportamientos alimentarios, al menos en los pacientes en los que se encuentra algún grado de supresión del apetito o caquexia. Dicha actividad indica que los agonistas en este receptor encontrarán utilidad clínica en el tratamiento de síntomas asociados, por ejemplo, con el tratamiento del cáncer o por la presencia del propio cáncer.

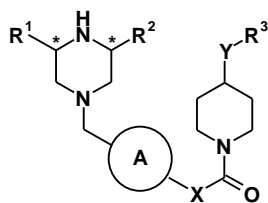
Además de la capacidad de los agonistas del receptor de motilina para promover la motilidad gastrointestinal, la asociación del polimorfismo del gen de la motilina con la enfermedad de Crohn [Annese et al., *Dig. Dis. Sci.* 1998, 43, 715-710] y los cambios en la densidad del receptor de motilina durante la colitis [Depoortere et al., *Neurogastroenterol. Motil.* 2001, 13, 55] sugieren una utilidad de los agonistas en el receptor de la motilina para el tratamiento de afecciones inflamatorias del intestino en general.

Finalmente, también se ha encontrado GPR38 en regiones fuera del tracto gastrointestinal. Estas zonas incluyen la pituitaria, tejido adiposo, vejiga urinaria y determinadas zonas del cerebro. Los anterior sugiere la utilidad clínica para promover la función pituitaria, tal como la liberación de secretagogos de la hormona del crecimiento, la presencia en el tejido adiposo sugiere otra vez una función en el control del peso corporal, y la presencia en la vejiga urinaria sugiere una función de los agonistas en este receptor en el tratamiento de la incontinencia. La presencia de GPR38 en el cerebro apoya las utilidades gastrointestinales y alimentarias ya mencionadas, pero además sugiere una implicación del receptor en un espectro más amplio de funciones hipotalámicas.

Los documentos WO9410185, EP838469, WO9823629, DE19805822, y US6165985 reivindican los derivados de eritromicina que se dirigen al GPR38 para usar en trastornos relacionados con la motilidad gastrointestinal. Los documentos WO9921846, WO0185694, WO0168620, WO0168621, y WO0168622 describen una serie de agonistas de tipo moléculas pequeñas del receptor GPR38. Los documentos JP07138284 y EP807639 describen agonistas peptídicos. Los documentos JP09249620, WO02092592, WO05027637, US2005065156 y Li et al., (2004, Journal of Medicinal Chemistry, 47(7) p1704-1708) describen series de agonistas de tipo molécula pequeña.

Ahora se ha encontrado una clase de compuestos estructuralmente nueva que proporcionan agonistas parciales o completos en el receptor GPR38.

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



(I)

en la que:

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

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

R³ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de fluoro, ciano, trifluorometilo y metoxi;

X es (CR⁴R⁵)_n;

n es 1 ó 2;

Y es NH, O o CH₂;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₍₁₋₄₎.

El término "alquilo" como un grupo o parte de un grupo, p. ej., alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas las formas isómeras. La expresión "alquilo C₍₁₋₄₎" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido antes, que contiene al menos 1, y como mucho 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, o *terc*-butilo. Los ejemplos de dichos grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

Tal como se usa en esta memoria, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I) y el término "halógeno-" se refiere al halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

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

En una realización de la invención,

A es fenilo o piridilo;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido;

5 Y es NH o O;

X es (CR⁴R⁵)_n;

n es 1 ó 2; y

R⁴ y R⁵ son de forma independiente hidrógeno o metilo.

En otra realización de la invención,

10 A es fenilo;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo

R³ es fenilo opcionalmente sustituido;

Y es NH o O; y

15 X es (CR⁴R⁵)_n;

n es 1 ó 2; y

R⁴ y R⁵ son ambos hidrógeno.

Cuando R³ es fenilo sustituido, puede estar sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados de fluoro, ciano, trifluorometilo y metoxi.

20 En una realización adicional de la invención el sustituyente (piperazinil)metileno y X están en para entre sí en el anillo A.

En algunos de los compuestos de fórmula (I), dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, hay átomos de carbono quirales, tales como el átomo de carbono marcado con un "*", y por lo tanto los compuestos de fórmula (I) pueden existir como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos tales como las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I), incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar o resolver entre sí por métodos convencionales o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoselectiva o asimétrica convencional. Los compuestos preferidos de fórmula (I), en la que R¹ y R² son ambos metilo, son aquellos en los que los carbonos de la piperazina C* tienen la configuración *cis*.

30 Algunos compuestos de esta memoria pueden existir en diferentes formas tautómeras y se debe entender que la invención abarca todas dichas formas tautómeras.

Los compuestos adecuados de la invención son:

1-[(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E1)

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

35 N-(4-fluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}-fenil)acetil]-4-piperidinamina (E3)

3-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-benzonitrilo (E4)

4-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-benzonitrilo (E5)

N-(3,4-difluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}-fenil)acetil]-4-piperidinamina (E6)

N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil}fenil)acetil]-4-piperidinamina (E7)

40 (3S)-1-[(4-(2-[4-(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil)-2-oxoetil}fenil]metil]-3-metilpiperazina (E8)

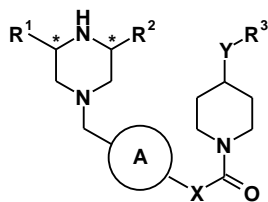
(3S)-1-[(4-(2-[4-(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil)-2-oxoetil}fenil]metil]-3-metilpiperazina (E9)

- 1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E10)
- 1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E11)
- N-(3-fluorofenil)-1-[(4-(1-piperazinilmetil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E12)
- N-(3-fluorofenil)-1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E13)
- 5 N-(3,4-difluorofenil)-1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E14)
- (3R)-1-[(4-(2-[4-(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil)-2-oxoetil)fenil]metil]-3-metilpiperazina (E15)
- (3R)-1-[(4-(2-[4-(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil)-2-oxoetil)fenil]metil]-3-metilpiperazina (E16)
- 4-({1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinil)oxi)benzotrilo (E17)
- 4-({1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinil)amino)benzotrilo (E18)
- 10 3-({1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinil)amino)benzotrilo (E19)
- 1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E20)
- N-(3-fluorofenil)-1-[(3-(metiloxi)-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E21)
- 2-fluoro-5-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinil)amino)benzotrilo (E22)
- 1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]propanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E23)
- 15 1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]propanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E24)
- N-(4-fluorofenil)-1-[3-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]propanoil]-4-piperidinamina (E25)
- N-(3-fluorofenil)-1-[3-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]propanoil]-4-piperidinamina (E26)
- 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]propanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina
- 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]propanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E28)
- 20 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]-2-metilpropanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E29)
- 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]-2-metilpropanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E30)
- (3R,5S)-1-[(4-(2-[4-(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]metil]-3,5-dimetilpiperazina (E31)
- N-(3-fluorofenil)-1-[3-(5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)-2-piridinil]propanoil]-4-piperidinamina (E32)
- 1-[(3-Cloro-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E33)
- 25 N-(2-fluorofenil)-1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinamina
- N-(3-fluorofenil)-1-[(5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)-2-piridinil]acetil]-4-piperidinamina
- 2-({1-[(4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinil)amino)benzotrilo
- hidrocloruro de 2-fluoro-4-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinil)amino)benzotrilo

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos de los mismos. Se apreciará que para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, p.ej., ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.

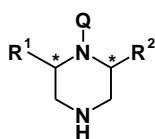
40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina, y, si se obtienen en forma cristalina, opcionalmente pueden estar hidratados o solvatados. Esta invención incluye dentro de su alcance hidratos o solvatos estequiométricos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

En un aspecto adicional, esta invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (I)



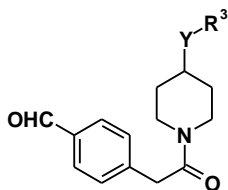
(I)

- 5 en la que A es fenilo y X es CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que el procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

- 10 en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como terc-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (III)



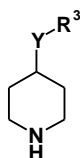
(III)

- 15 en la que Y y R³ son como se definen en la fórmula (I), usando condiciones de reacción adecuadas para una alquilación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

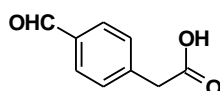
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

- 20 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la que R³ e Y son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V)



(V)

en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

5 Alternativamente, un compuesto de fórmula (III) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un derivado activado de un compuesto de fórmula (V), tal como un cloruro de ácido, usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

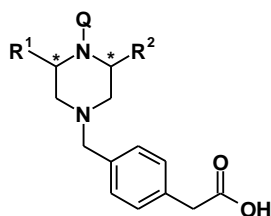
10 Los compuestos de fórmula (IV), en la que Y = NH, se pueden preparar por una reacción de alquilación reductora que implica hacer reaccionar un derivado de anilina adecuado con una piperidin-4-ona protegida de forma adecuada, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ona, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro de sodio, en un disolvente tal como dicloroetano, seguido de eliminación del grupo protector de nitrógeno por técnicas convencionales como se describe a continuación.

15 Los compuestos de fórmula (IV), en la que Y = NH, también se pueden preparar por una reacción de arilación que implica hacer reaccionar un haluro de arilo adecuado con una 4-aminopiperidina protegida de forma adecuada, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-aminopiperidina, en presencia de un sistema catalítico adecuado tal como acetato de paladio (II)/BINAP, en un disolvente tal como 1,4-dioxano, seguido de la eliminación del grupo protector de nitrógeno por técnicas convencionales como se describen a continuación.

20 Los compuestos de fórmula (IV), en la que Y = O, se pueden preparar por una reacción de alquilación que implica hacer reaccionar un derivado de fenol adecuado con una 4-hidroxipiperidina protegida de forma adecuada, tal como 1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidina, en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, seguido de eliminación del grupo protector de nitrógeno por técnicas convencionales como se describe a continuación.

25 Los compuestos de fórmula (V) son conocidos o se pueden preparar usando métodos convencionales. Por ejemplo, para el ácido 4-formilfenilacético, por tratamiento del ácido 4-bromometilfenilacético con hexametilentetramina usando métodos similares a los descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p.1194.

La presente invención proporciona un procedimiento adicional para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



30 (VI)
en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

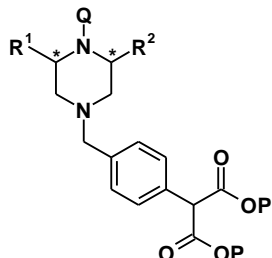
40 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (VI), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

- 45 1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar por hidrólisis y descarboxilación convencionales de un compuesto de fórmula (VII)



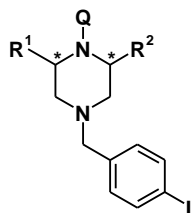
5

(VII)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando hidróxido sódico acuoso en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, seguido de acidificación y

10

Los compuestos de Fórmula (VII) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (VIII)

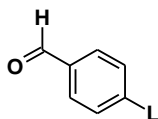


(VIII)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), L es un grupo saliente adecuado tal como un halógeno, por ejemplo bromo, y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un malonato de dialquilo adecuado tal como malonato de dietilo con catálisis con paladio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, a reflujo, usando un método similar al descrito por S.L. Buchwald *et al*, J. Am. Chem. Soc., 2000, vol 122, p1360-1370

15

Los compuestos de Fórmula (VIII) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (IX)



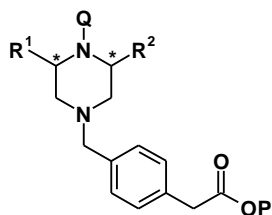
20

(IX)

en la que L es halógeno, con un compuesto de fórmula (II), usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

25

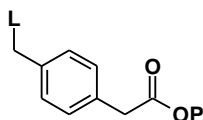
Los compuestos de fórmula (VI) también se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (X)



(X)

5 en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), y P es un grupo alquilo adecuado, tal como metilo, usando una base adecuada tal como hidróxido sódico acuoso, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

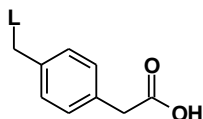
Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (XI),



(XI)

10 en la que P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo, y L es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, por ejemplo bromo, en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida.

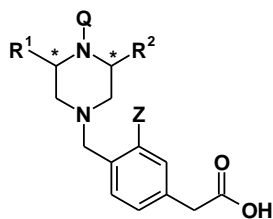
Los compuestos de fórmula (XI) en la que P es metilo se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (XII),



(XII)

15 en la que L es un halógeno tal como bromo, con metanol en presencia de cloruro de trimetilsililo. Los compuestos de fórmula (XII) están disponibles en el comercio.

20 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo sustituido y X es CH_2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



(XIII)

25 en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Z es alcoxi $C_{(1-4)}$ y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N-diciclohexil-carbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

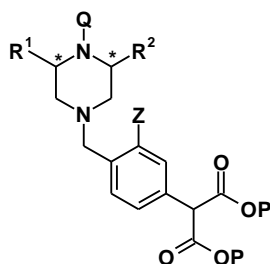
Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

- 30
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
 2. quitar cualquier grupo protector;
 3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

35 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo sustituido y X es CH_2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (XIII), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

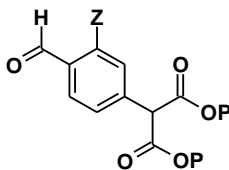
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
 2. quitar cualquier grupo protector;
 3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.
- 5 Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar por hidrólisis y descarboxilación convencionales de un compuesto de fórmula (XIV)



(XIV)

- 10 en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), Z es alcoxi C₍₁₋₄₎ y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando hidróxido sódico acuoso, seguido de acidificación y descarboxilación por calentamiento en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

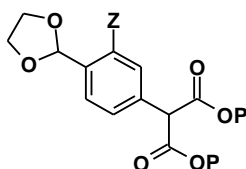
Los compuestos de Fórmula (XIV) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (XV)



(XV)

- 15 en la que Z es alcoxi C₍₁₋₄₎ y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, con un compuesto de fórmula (II) usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

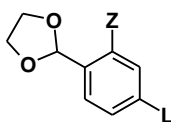
- 20 Los compuestos de fórmula (XV) se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (XVI)



(XVI)

en la que Z es alcoxi C₍₁₋₄₎ y P es alquilo tal como etilo, usando un ácido acuoso adecuado, tal como ácido clorhídrico diluido, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.

- 25 Los compuestos de fórmula (XVI) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII)

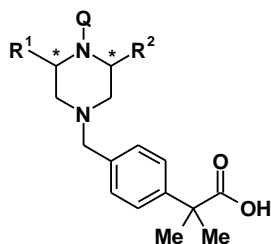


(XVII)

en la que L es halógeno tal como bromo y Z es alcoxi C₍₁₋₄₎, con un malonato de dialquilo adecuado tal como malonato de dietilo, con catálisis de paladio en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano a reflujo, usando un método similar al descrito por S.L. Buchwald *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, vol 122, p1360-1370.

5 Los compuestos de fórmula (XVII) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito por A. Tromelin *et al*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 1986, vol 21(5), p397-402.

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CMe₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVIII)



10

(XVIII)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

15

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

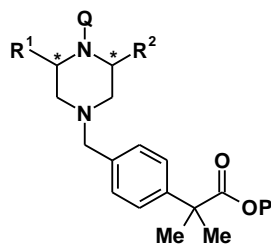
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

20 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CMe₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (XVIII), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

25 Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (XVIII) se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (XIX)



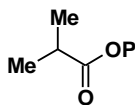
30

(XIX)

en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), y P es un grupo alquilo adecuado, tal como metilo, usando una base adecuada tal como hidróxido de litio acuoso, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

35

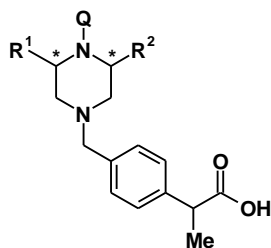
Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un compuesto de fórmula (XX),



(XX)

- 5 en la que P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo, usando un procedimiento similar al descrito por J.F. Hartwig *et al*, *J.Am.Chem.Soc.*, 2002, vol 124, p12557-12565. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada tal como di(ciclohexil)amiduro de litio, un sistema catalítico adecuado tal como bis(dibenciliden)paladio (0)/tri(*tert*-butil)fosfina y en un disolvente adecuado tal como tolueno.

- 10 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CHMe o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXI)



(XXI)

- 15 en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

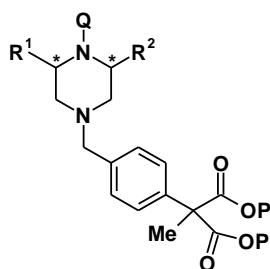
- 20
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
 2. quitar cualquier grupo protector;
 3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

- 25 Alternativamente, un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CHMe o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, se puede preparar por un procedimiento que comprende hacer reaccionar un derivado activado de un compuesto de fórmula (XXI), tal como un cloruro de ácido, con un compuesto de fórmula (IV) usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

- 30
1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
 2. quitar cualquier grupo protector;
 3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

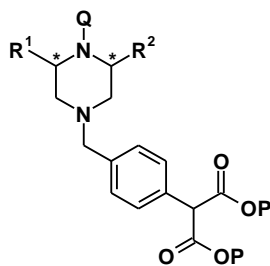
Los compuestos de fórmula (XXI) se pueden preparar por hidrólisis y descarboxilación convencionales de un compuesto de fórmula (XXII)



(XXII)

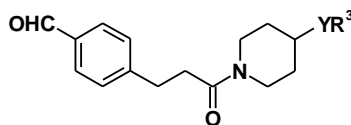
- 5 en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando hidróxido sódico acuoso, seguido de acidificación y descarboxilación por calentamiento en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (XXII) se pueden preparar a partir de un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

- 10 en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo o etilo, usando condiciones de alquilación habituales. Por ejemplo, reacción con una base adecuada tal como hidruro sódico junto con un agente de metilación adecuado tal como yodometano, en un disolvente adecuado, por ejemplo dimetilformamida.
- 15 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es fenilo y X es CH_2H_2 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XXIII)



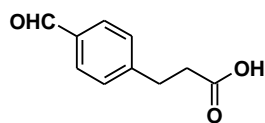
(XXIII)

- 20 en la que Y y R^3 son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (II) usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
- 25 2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (XXIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIV)

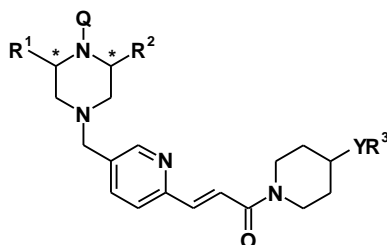


(XXIV)

5 con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXIII) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un derivado activado de un compuesto de fórmula (XXIV), tal como un cloruro de ácido, usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

10 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que A es 2,5-dipiridilo y X es CH₂CH₂ o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento comprende la hidrogenación de un compuesto de fórmula (XXV)



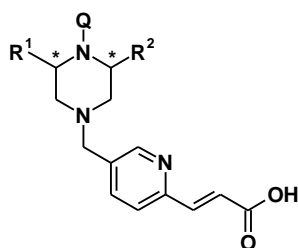
(XXV)

15 en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es un grupo protector adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) en presencia de un catalizador adecuado tal como negro de paladio en un disolvente adecuado tal como metanol.

Y después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
- 20 3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (XXV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVI)

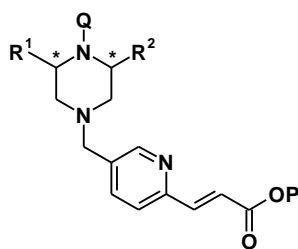


(XXVI)

25 en la que R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I) y Q es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dimetilformamida o sus mezclas.

30 Alternativamente, un compuesto de fórmula (XXV) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un derivado activado de un compuesto de fórmula (XXVI), tal como un cloruro de ácido, usando métodos generales descritos en J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p. 417-418.

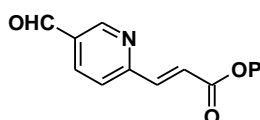
Los compuestos de fórmula (XXVI) se pueden preparar por hidrólisis convencional de un compuesto de fórmula (XXVII)



(XXVII)

5 en la que R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I), Q es un grupo protector de nitrógeno adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ), y P es un grupo alquilo adecuado, tal como metilo, usando una base adecuada tal como hidróxido de litio acuoso, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano.

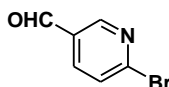
Los compuestos de fórmula (XXVII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII)



(XXVIII)

10 en la que P es un grupo alquilo adecuado tal como metilo, con un compuesto de fórmula (II) usando condiciones de reacción adecuadas para una aminación reductora, por ejemplo, en presencia de un agente de reducción tal como tri(acetoxi)borohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano.

Los compuestos de fórmula (XXVIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXIX)



(XXIX)

15 con un acrilato de alquilo adecuado tal como acrilato de metilo a temperatura elevada, por ejemplo en condiciones de microondas, en presencia de un sistema catalítico adecuado, tal como dímero de cloruro de alil-paladio (II) /tri(o-tolil)fosfina, y una base adecuada, tal como acetato sódico. Un disolvente adecuado es dimetilformamida.

20 Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser necesario proteger ciertos sustituyentes reactivos durante algunos de los procedimientos anteriores. Pueden usarse las técnicas de protección y desprotección convencionales, tales como las descritas en Greene T. W. Protective groups in Organic Synthesis, New York, Wiley (1981). Por ejemplo, las aminas primarias se pueden proteger en forma de ftalimida, trifluoroacetilo, bencilo, *tert*-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo o derivados de tritilo. Los grupos de ácido carboxílico pueden protegerse como ésteres. Los grupos aldehídos o cetonas se pueden proteger como acetales, cetales, tioacetales o tiocetales. La desprotección de tales grupos se efectúa utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

25 Por ejemplo, los grupos protectores tales como *tert*-butiloxicarbonilo pueden eliminarse usando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano, éter dietílico, 1,4-dioxano, isopropanol o mezclas de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

30 La presente invención también proporciona compuestos de fórmula (III), (VI), (VII), (X), (XIII), (XIV), (XVIII), (XIX), (XXI), (XXII), (XXIII), (XXV), (XXVI) y (XXVII) como se han mostrado antes, en las que Y, R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido para la fórmula (I), Q es hidrógeno o un grupo protector adecuado tal como *tert*-butiloxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (CBZ) y P es un grupo alquilo adecuado tal como etilo. Estos compuestos son útiles como productos intermedios para preparar compuestos de la presente invención.

35 Las potencias y eficacias de los compuestos de esta invención para GPR38 se pueden determinar por ensayo FLIPR llevado a cabo en el receptor clonado humano como se describe en esta memoria. Los compuestos de fórmula (I) han demostrado actividad agonista parcial o total en el receptor GPR38, usando el ensayo funcional de FLIPR (Lector de placa con formación de imagen fluorométrica) descrito en esta memoria.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son, por lo tanto, útiles en el tratamiento

de afecciones o trastornos que son mediados por el receptor GPR38. En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de algunos trastornos gastrointestinales tales como trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal, íleo paralítico después de cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o el tratamiento de las mismas, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como incontinencia (en lo sucesivo denominados "trastornos de la invención").

Debe entenderse que "tratamiento", como se usa en este documento, incluye tanto la profilaxis como el alivio de síntomas establecidos.

De esta manera, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar como una sustancia terapéutica, en particular, en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor GPR38. En particular, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para usar como sustancia terapéutica en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal, íleo paralítico después de cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o el tratamiento de las mismas, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como la incontinencia. La invención además proporciona un método de tratamiento de afecciones o trastornos en mamíferos, incluyendo seres humanos, que pueden estar mediados por el receptor GPR38, que comprende administrar al enfermo una cantidad terapéuticamente segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de las afecciones o trastornos mediados por el receptor GPR38.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de las condiciones o los trastornos mediados por el receptor GPR38, en donde la afección o el trastorno son trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal, íleo paralítico tras cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diversas enfermedades tales como diabetes y/o por administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como cáncer y/o su tratamiento, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como incontinencia.

Con el fin de usar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica conforme a la práctica farmacéutica estándar. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, procedimiento que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, habitualmente se destina a la administración oral, parenteral o rectal y, para ello, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles, o supositorios. Generalmente se prefieren las composiciones administrables por vía oral.

Los comprimidos y las cápsulas para administración oral pueden estar en forma de unidades de dosificación y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetil-celulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógenofosfato cálcico); lubricantes para fabricar comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); y agentes humectantes aceptables (p.ej., sulfato de laurilo y sodio). Los comprimidos se pueden revestir según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo, en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión (p.ej. jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (p.ej., lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir

aceites comestibles, p.ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (p.ej., p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico), y, si se desea, agentes saporíferos o colorantes convencionales, sales amortiguadoras del pH y agentes edulcorantes en la medida apropiada. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar liberación controlada del compuesto activo.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p.ej. en ampollas, o en multidosis, utilizando un compuesto de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituirse con un vehículo adecuado, p.ej. agua estéril apirogénica, antes de su uso. El compuesto, dependiendo del vehículo y de la concentración utilizada, bien puede suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de las soluciones, el compuesto puede disolverse para inyectar y esterilizarse por filtración antes de rellenar un vial o ampolla adecuados y sellarlos. Ventajosamente, en el vehículo se disuelven coadyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y agentes tamponantes. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y separar el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan esencialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverlo, y la esterilización no puede efectuarse por filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

Pueden formularse lociones con una base acuosa u oleosa y, en general, contendrán también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Pueden formularse gotas con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden contener también un conservante.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de la invención también se pueden formular como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de actuación prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos de la invención pueden formularse con materiales polímeros o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden formularse como soluciones para administrar por medio de un dispositivo dosificador o de dosis unitarias o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administrar usando un dispositivo de liberación adecuado. De esta manera, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), de depósito o rectal, o en una forma adecuada para administrar por inhalación o insuflación (a través de la boca o de la nariz).

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica en forma de pomadas, cremas, geles, lociones, supositorios vaginales, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, para los oídos o nasales). Pueden formularse pomadas y cremas, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las pomadas para administración oftálmica se pueden fabricar de manera estéril usando componentes esterilizados.

La composición puede contener de 0,1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto que se usa en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la manera habitual dependiendo de la gravedad de los trastornos, del peso del paciente y de otros factores similares. Sin embargo, como normal general las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, 1,0 a 500 mg o 1,0 a 200 mg y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Dicha terapia puede prolongarse durante varias semanas o varios meses.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en preparaciones de combinación. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar combinados con uno o más compuestos con actividad en la reducción del ácido gástrico; uno o más compuestos con actividad en la reducción del reflujo gastroesofágico; uno o más compuestos con actividad en la reducción de la irritación o inflamación esofágica-gástrica, en especial cuando se usa para aliviar la esofagitis erosiva o no erosiva; uno o más compuestos con actividad analgésica; y/o uno o más compuestos con actividad mixta en la motilidad y el dolor.

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

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

Condiciones, hardware y software para Sistemas analíticos de CL-EM

Hardware

- 10 Bomba de gradiente Agilent 1100
 Autoinyector Agilent 1100
 Detector Agilent 1100 DAD
 Desgasificador Agilent 1100
 Estufa Agilent 1100
- 15 Controlador Agilent 1100
 Espectrómetro de Masas Waters ZQ
 Sedere Sedex 55, Sedere Sedex 85 o Polymer Labs PL-ELS-2100

Software

Waters Masslynx versión 4.0 SP2

20 **Columna:**

La columna usada es una Waters Atlantis, cuyas dimensiones son 4,6 mm x 50 mm. El tamaño de partículas de la fase estacionaria es de 3 µm.

Disolventes

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

- 25 B: Disolvente orgánico = Acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%

Método

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

Tiempo/min	%B
0	3
30 0,1	3
4	97
4,8	97
4,9	3
5,0	3

35 **Caudal**

El método anterior tiene un caudal de 3 ml/min

Información de patentes para el sistema preparativo automático de masa dirigida (MDAP) de acceso abierto

Hardware

Los instrumentos preparativos de masa dirigida de acceso abierto consisten en lo siguiente:

- 1 bomba de gradiente Waters 600
- 1 inyector / colector Waters 2767
- 1 sistema de gestión de reactivos Waters
- 1 espectrómetro de masas MicroMass ZQ
- 5 1 colector de residuos Gilson Aspec
- 1 detector de UV de fracciones de Gilson 115
- 1 sistema de ordenador.

Software

MicroMass MassLynx v4.0

10 **Columna:**

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

Disolventes

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

- 15 B.: Disolvente orgánico = MeCN: Agua 95:5 + Ácido Fórmico al 0,05%

Disolvente de preparación = MeOH: agua 80:20 + acetato amónico 50 mMol

Disolvente de aclarado de la aguja = MeOH: Agua: DMSO 80:10:10

Métodos

Se puede usar uno de cinco métodos, dependiendo del tiempo de retención analítico del compuesto de interés.

- 20 Todos tienen un tiempo de ejecución de 15 minutos, que comprende un gradiente de 10 minutos seguido de un lavado abundante de la columna de 5 minutos y una etapa de re-equilibrado.

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

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

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

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

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

Caudal

Todos los métodos anteriores tienen un caudal de 20 ml/min.

Condiciones usadas para la RMN

30 **Hardware**

Bruker 400 MHz Ultrashield

Autoinyector Bruker B-ACS60

Consola Bruker Advance 400

Bruker DPX250

- 35 Bruker AVANCE 500

Bruker DRX600

Software

Interfase del usuario - RMN Kiosk

Software de control - XWin RMN versión 3.0

Cromatografía

- 5 Salvo que se diga lo contrario, toda la cromatografía se llevó a cabo usando columnas de sílice

Abreviaturas

HCl - ácido clorhídrico, cloruro de hidrógeno

NaHCO₃ - hidrógenocarbonato sódico

Na₂SO₄ - sulfato sódico

- 10 1,2-DCE – 1,2-dicloroetano,

NaOH – hidróxido sódico

DCM – diclorometano

DMF – N,N-dimetilformamida

THF - tetrahidrofurano

- 15 MeOH – metanol,

EtOAc - acetato de etilo

MgSO₄ – sulfato magnésico

NH₃ - amoníaco

TFA – ácido trifluoroacético

- 20 Et₂O - éter dietílico

CDCl₃ – deuterocloroformo

DCC - N,N'-diciclohexilcarbodiimida

BINAP – (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno

Descripción 1

- 25 **4-[(4-Fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D1)**

Una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 5 mmol), 4-fluoroanilina (0,56 g, 5 mmol) y ácido acético (0,26 ml, 5 mmol) en 1,2-DCE (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (1,48 g, 7 mmol) y se continuó agitando durante 24 h. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y después se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido bruto (1,6 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 6,88 (2H, t), 6,54 (2H, dd), 4,04 (2H, m), 3,35 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,30 (2H, m).

30

Descripción 2**N-(4-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D2)**

Una solución del compuesto D1 (1,6 g) en HCl 2 M (5 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 60°C durante 24 h. Tras enfriar, la solución se diluyó con agua, se basificó con solución de NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,71 g); δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 6,88 (2H, t), 6,54 (2H, dd), 3,30 (1H, m), 3,20 (2H, m), 2,70 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,62 (2H, ancho), 1,29 (2H, m).

35

Descripción 3

- 40 **Ácido (4-formilfenil)acético (D3)**

El compuesto del título se preparó a partir de ácido [4-(bromometil)fenil]acético y hexametilentetramina usando un

método similar al descrito en J.March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, J Wiley & Sons, 1992, p,1194.

Descripción 4

4-(2-(4-[(4-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil)-2-oxoetil)benzaldehído (D4)

5 Una mezcla de D3 (87 mg, 0,53 mmol), D2 (102 mg, 0,53 mmol), hidrocloreuro de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (123 mg, 0,64 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (98 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La DMF se separó a vacío y después se añadieron EtOAc y agua. El producto se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (x2) y salmuera y después se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se separó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía eluyendo con gradiente de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (149 mg).
10 EM (ES): MH⁺ 341.

Descripción 5a

4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D5a)

15 Una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,91 g, 9,53 mmol), 3-fluoroanilina (1,06, 9,53 mmol) y ácido acético (0,55 ml, 9,53 mmol) en 1,2-DCE (50 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (2,82 g, 13,3 mmol), se agitó durante 8 h y después se dejó reposar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró para dar el producto que se purificó por cromatografía en columna. La elución con EtOAc/pentano al 0-40% dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,3 g). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,08 (1H, q), 6,35 (3H, m), 4,04 (1H, s ancho), 3,65 (1H, s ancho), 3,38 (1H, m), 2,92 (2H, m), 2,02 (2H, m),
20 1,47 (9H, s), 1,34 (2H, m).

Descripción 5b

N-(3-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D5b)

25 Una solución de D5a (2,91 g) en HCl 2 M (5 ml) y 1,4-dioxano (40 ml) se calentó a 70°C agitando toda la noche. Tras enfriar, se separó el disolvente a vacío y el residuo se diluyó con NaOH 2 M y se extrajo con EtOAc/^tBuOH 9:1 (x2). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,33 g); δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,07 (1H, q), 6,33 (3H, m), 3,83 (1H, s ancho), 3,33 (1H, s ancho), 3,12 (2H, m), 2,71 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,30 (2H, m).

Descripción 6

(2S)-4-[(4-Bromofenil)metil]-2-metil-1-piperazina-carboxilato de fenilmetilo (D6)

30 Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (1,19 g, 6,42 mmol), (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (1,505 g, 6,42 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2,04 g, 9,63 mmol) en 1,2-DCE (15 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto se extrajo y los extractos se secaron (Na₂SO₄). La cromatografía (EtOAc en pentano al 0-30%) dio el compuesto del título (2,18 g). EM (ES): MH⁺ 403/405.

Descripción 7

4-[(3S)-3-Metil-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-1-piperazinil)metil]fenil]propanodioato de dietilo (D7)

40 Una mezcla de D6 (1,62 g, 4 mmol), malonato de dietilo (0,73 ml, 4,8 mmol), acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmol), fosfato de potasio (1,95 g, 2,3 mmol) y bis(1,1-dimetiletil)(2'-metil-2-bifenilil)fosfano (83 mg, 0,264 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante ~20 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y se concentró. La cromatografía (EtOAc/hexano al 0-40%) dio el compuesto del título en forma de un aceite transparente (1,165 g). EM (ES): MH⁺ 483.

Descripción 8

Ácido {4-[(3S)-3-metil-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-1-piperazinil)metil] fenil}acético (D8)

45 Una mezcla del compuesto D7 (761 mg, 1,58 mmol), solución de NaOH 2 M (6 ml) y 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se separaron y el residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 4 con HCl 2 M. El producto se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se secaron y concentraron. El producto se calentó a reflujo en tolueno (~20 ml) durante 2 h y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (505 mg). EM (ES): MH⁺ 383, (M-H)⁻ 381.

Descripción 9a

50 **4-[(3,4-Difluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9a)**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 3,4-difluoroanilina usando un método similar al descrito para D1, pero el producto bruto se purificó por cromatografía.

Descripción 9b

N-(3,4-Difluorofenil)-4-piperidinamina (D9b)

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de D9a usando un método similar al descrito para D2, pero la reacción se calentó a 80°C.

Descripción 10a

4-[(3-Cianofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10a)

- 10 Una mezcla de BINAP (560 mg, 0,9 mmol), acetato de paladio (135 mg, 0,6 mmol) y carbonato de cesio (2,932 g, 9 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con ultrasonidos durante 50 minutos. Se añadió 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 6 mmol) y 3-bromobenzonitrilo (1,638 g, 9 mmol) y la mezcla se calentó a 105°C toda la noche en atmósfera de argón. Tras enfriar, se separó el disolvente a vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la capa orgánica, se secó y concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía. La elución con un gradiente de Et₂O/éter de petróleo al 0-50% dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,49 g). δ_{H} (CDCl₃, 250 MHz) 7,22 (2H, t), 6,95 (1H, dd), 6,77 (2H, m), 4,07 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,41 (1H, m), 3,20 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,34 (2H, m). EM (ES): MH⁺ 302.

Descripción 10b

3-(4-Piperidinilamino)benzonitrilo (D10b)

- 20 Una solución de D10a (750 mg, 2,43 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió TFA (6 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se cargó en un cartucho Isolute SCX. La elución con MeOH (100 ml) seguido de NH₃ en MeOH 2 M (100 ml) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (613 mg). δ_{H} (CDCl₃, 250 MHz) 7,21 (2H, t), 6,93 (1H, m), 6,77 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,73 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,34 (2H, m). EM (ES): MH⁺ 202.

Descripción 11a

[(4-Cianofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11a)

El compuesto del título se preparó a partir de 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-bromobenzonitrilo usando un procedimiento similar al descrito para D10a

Descripción 11b

4-(4-Piperidinilamino)benzonitrilo (D11b)

El compuesto del título se preparó a partir de D11a usando un método similar al descrito para D10b, pero también se llevó a cabo la purificación por cromatografía.

Descripción 12a

4-[[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12a)

- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-fluoro-3-metoxianilina usando un método similar al descrito para D1.

Descripción 12b

N-[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]-4-piperidinamina (D12b)

- 40 El compuesto del título se preparó a partir de D12a usando un método similar al descrito para D2, pero la reacción se calentó a 80°C.

Descripción 13

4-[(3-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D13)

- 45 A una solución de 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (24 g, 112 mmol), 3-fluorofenol (5,6 g, 59 mmol) y trifenilfosfina (31,4 g, 118 mmol) en THF (100 ml) se añadió azodicarboxilato de di-isopropilo (23,3 ml, 118 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se separó el disolvente a vacío. El residuo se diluyó con SCM, se añadió hexano y el precipitado blanco resultante se filtró. El filtrado se concentró a

vacío y se purificó por cromatografía. La elución con DCM dio el compuesto del título (16,4 g, 87% puro). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,47 (9H, s), 1,76 (2H, m), 1,92 (2H, m), 3,35 (2H, ddd), 3,69 (2H, ddd), 4,44 (1H, m), 6,65 (3H, m), 7,20 (1H, m).

Descripción 14

5 4-[(3-Fluorofenil)oxi]piperidina (D14)

Una solución del compuesto D13 (16,4 g, 55 mmol) en DCM (200 ml) a 0°C se trató gota a gota con TFA (17 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se dejó toda la noche. Después el disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y solución de NaOH 2 M. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (x2) y los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío. El residuo se volvió a disolver en DCM y se extrajo con HCl 2 M (x2), el cual después se basificó y se volvió a extraer con DCM. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (12 g). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,66 (2H, m), 2,01 (2H, m), 2,73 (2H, m), 3,14 (2H, m), 4,34 (1H, m), 6,68 (3H, m), 7,19 (1H, m), EM (ES): MH^+ 196. El conjunto se diluyó con MeOH y se trató con HCl en Et_2O 1 M para dar la sal de hidrocloreto del compuesto del título (8,0 g).

Descripción 15

15 4-[(4-Fluorofenil)oxi]piperidina (D15)

El compuesto del título se puede preparar usando un método similar al descrito por L.C Blumberg, M.F. Brown, M.M. Hayward y C.S. Poss, solicitud internacional PCT WO 2004009550.

Descripción 16

[4-(Bromometil)fenil]acetato de metilo (D16)

20 A una solución de ácido 4-(bromometil)fenilacético (20 g, 87,3 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió cloruro de trimetilsililo (2 ml) y la reacción se agitó durante 2 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se volvió a disolver dos veces en MeOH (200 ml) y se volvió a concentrar para dar el compuesto del título (21,08 g). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 7,36 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,49 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s).

Descripción 17

25 (2S)-2-Metil-4-([4-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]fenil]metil)-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D17)

A una solución del compuesto D16 (20,8 g, 85,6 mmol) y diisopropiletilamina (16,4 ml, 94,1 mmol) en DMF seca (100 ml) se añadió una solución de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (18,8 g, 94,1 mmol) en DMF seca (75 ml) enfriando en un baño de hielo. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y solución de NaOH 2 M (400 ml, 1:1). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc (200 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron, se separaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto, el cual se purificó por cromatografía. La elución con EtOAc/hexano al 20-25% dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (29,3 g). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 7,29 (2H, d), 7,22 (2H, d), 4,18 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,51 (1H, d), 3,39 (1H, d), 3,10 (1H, td), 2,75 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,12 (1H, dd), 1,99 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,24 (3H, d).

Descripción 18

Ácido {4-[(3S)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil]metil} fenil}acético (D18)

40 A una solución de D17 (29,3 g, 80,9 mmol) en THF (200 ml) se añadió solución de NaOH 2 M (100 ml) y la mezcla de reacción de dos fases se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío para separar el THF y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 6 con HCl concentrado y se extrajo con DCM (3x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (X2), se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma incolora (27,8 g). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,27 (2H, d), 7,23 (2H, d), 4,20 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,62 (2H, s), 3,59 (1H, d), 3,49 (1H, d), 3,15 (1H, m), 2,88 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,20 (1H, dd), 2,05 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,25 (3H, d).

Descripción 19

(2S)-4-[[4-(2-[4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxo-etil)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D19)

50 Una mezcla del compuesto D18 (27,8 g, 79,8 mmol), hidrocloreto de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida (22,9 g, 119,7 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (16,2 g, 119,7 mmol), trietilamina (45 ml, 319,1 mmol) y sal de hidrocloreto de D56b (18,4 g, 79,8 mmol) en DMF seca (400 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se volvió a disolver en DCM (300 ml), se lavó con NaOH 2 M (2x200 ml),

5 agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Todos los lavados acuosos se combinaron y se volvieron a extraer con DCM (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron para dar un sólido que se purificó por cromatografía (sílice previamente lavada con EtOAc/hexano al 50%). La elución con EtOAc/hexano al 70% dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34,95 g). δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,07 (1H, t), 6,23-6,40 (3H, m), 4,52 (1H, m), 4,17 (1H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,60 (1H, d), 3,40 (1H, d), 3,43 (1H, m), 3,38 (1H, d), 3,06-3,17 (2H, m), 2,89 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,57 (1H, m), 1,94-2,13 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,32 (1H, m), 1,21 (3H, d), 1,09 (1H, m). EM (ES) MH⁺ 525.

Descripción 20

4-[[3-(Trifluorometil)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D20)

10 Una solución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,5 g, 2,5 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (0,402 g, 2,5 mmol) y tri(acetoxi)borohidruro sódico (0,80 g, 3,75 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y se continuó agitando durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró a vacío. La
15 recristalización del residuo sólido dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,86 g). δ_{H} (CDCl₃, 250 MHz) 7,25 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,75 (2H, m), 4,06 (2H, m), 3,45 (1H, m), 2,94 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,36 (2H, m).

Descripción 21

N-[3-(Trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (D21)

20 Una solución de dos preparaciones combinadas de D20 (0,86 g, 2,5 mmol) en DCM (40 ml) se trató con TFA (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente, en atmósfera de argón, durante 2 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se basificó a pH 14 con solución de NaOH 2 M y después se extrajo con EtOAc (x5). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (0,64 g). δ_{H} (CDCl₃, 250 MHz) 7,24 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,74 (2H, m), 3,75 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,14 (2H, m), 2,74 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,34 (2H, m).

Descripción 22

4-[[4-(Trifluorometil)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D18)

25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 4-trifluorometil-anilina usando un método similar al descrito para D20

Descripción 23

N-[4-(Trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (D23)

30 El compuesto del título se preparó a partir de D22 usando un método similar al descrito para D21.

Descripción 24

4-[[4-(4-Bromofenil)metil]-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D24)

35 El compuesto del título se preparó a partir de 1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo y 4-bromobenzaldehído usando un método similar al descrito para D6

Descripción 25

{4-[[4-[[Fenilmetil]oxi]carbonil]-1-piperazinil]metil]fenil} propanodioato de dietilo (D25)

El compuesto del título se preparó a partir de D24 usando un método similar al descrito para D7.

Descripción 26

Ácido {4-[[4-[[Fenilmetil]oxi]carbonil]-1-piperazinil]metil]fenil}acético (D26)

40 Una solución de D25 (304 mg, 0,65 mmol) en solución de NaOH 2 M (10 ml) y THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 40°C durante 1 h. Se añadió HCl 2 M para ajustar la solución a pH 6, seguido de calentamiento a 60°C toda la noche. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. El extracto orgánico se secó y se concentró para dar el compuesto del título (145 mg). EM (ES): MH⁺ 369, (M-H)⁻ 367.

45

Descripción 27**(2R)-2-Metil-4-((4-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]fenil)metil)-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D27)**

Una mezcla de D16 (243 mg, 1 mmol), diisopropiletilamina (174 μ l, 1 mmol), (2R)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (234 mg, 1 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se dejó reposar
 5 toda la noche. El disolvente se separó a vacío, después el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (383 mg); δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 7,21-7,40 (9H, m), 5,13 (2H, AB) 4,29 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,43 (2H, m), 3,20 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,62 (1H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 1,29 (3H, d).

Descripción 28**Ácido {4-(((3R)-3-metil-4-(((fenilmetil)oxi)carbonil)-1-piperazinil)metil) fenil}acético (D28)**

Una solución de D27 (380 mg, 0,96 mmol) en THF (4 ml) y solución de NaOH 2 M (1 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua (10 ml) y la solución se lavó con EtOAc (20 ml). La fase acuosa se ajustó a
 15 pH 6 y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora (255 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 7,20-7,40 (9H, m), 5,12 (2H, AB) 4,29 (1H, m), 3,91 (1H, d), 3,61 (2H, s), 3,51 (2H, AB), 3,20 (1H, m), 2,85 (1H, d), 2,69 (1H, d), 2,20 (1H, m), 2,10 (1H, m), 1,29 (3H, m).

Descripción 29**(2R)-4-([4-(2-[4-(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil)-2-oxoetil) fenil]metil)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D29)**

Una mezcla de D28 (100 mg, 0,261 mmol), hidrocloreuro de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida (75 mg, 0,392 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,392 mmol), trietilamina (110 μ l, 0,784 mmol) y sal de hidrocloreuro de D5b (60 mg, 0,261 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se separó a
 25 vacío y el residuo se purificó por cromatografía. La elución con MeOH/DCM 0-10% dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (136 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,31-7,38 (5H, m), 7,28 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,07 (1H, t), 6,23-6,39 (3H, m), 5,13 (2H, AB), 4,52 (1H, m), 4,27 (1H, s ancho), 3,88 (2H, m), 3,74 (2H, s), 3,62 (1H, s ancho), 3,44 (3H, m), 3,16 (2H, m), 2,88 (1H, m), 2,76 (1H, d), 2,59 (1H, d), 1,94-2,15 (4H, m), 1,32 (1H, m), 1,26 (3H, m), 1,08 (1H, m). EM (ES): MH^+ 559.

Descripción 30**4-[(4-Cianofenil)oxi]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D30)**

El compuesto del título se preparó a partir de 4-hidroxibenzonitrilo y 4-hidroxi-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D13.

Descripción 31**4-(4-Piperidiniloxi)benzonitrilo (D31)**

El compuesto del título se preparó a partir de D30 usando un método similar al descrito para D14.

Descripción 32**2-[4-Bromo-2-(metiloxi)fenil]-1,3-dioxolano (D32)**

El compuesto del título se preparó usando el método descrito por A. Tromelin, P. Demerseman, R. Royer, P. Gayral y J. Fourniat, *European Journal of Medicinal Chemistry* 1986, 21(5), 397-402.

Descripción 33**[4-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-(metiloxi)fenil]propanodioato de dietilo (D33)**

Una mezcla de D32 (200 mg, 0,81 mmol), malonato de dietilo (155 mg, 0,97 mmol), acetato de paladio (II) (5,4 mg, 0,024 mmol), fosfato de potasio (395 mg, 2 mmol) y bis(1,1-dimetiletil)(2'-metil-2-bifenilil)fosfano (16,6 mg, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml) se calentó a 120°C en atmósfera de argón, durante 7 h. El tratamiento acuoso
 45 (agua/EtOAc) seguido de la purificación por cromatografía (Et_2O /éter de petróleo al 50%) dieron el compuesto del título (191 mg). δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 7,51 (1H, d), 6,99 (2H, m), 6,14 (1H, s), 4,60 (1H, s), 4,23 (4H, m), 4,12 (2H, m), 4,04 (4H, m), 3,88 (3H, s), 1,24 (6H, t). EM (ES): MH^+ 339.

Descripción 34**[4-Formil-3-(metiloxi)fenil]propanodioato de dietilo (D34)**

Una solución de D33 (191 mg, 0,56 mmol) en THF (5 ml) y HCl 2 M (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se separó a vacío y el tratamiento acuoso (agua/EtOAc) dio el compuesto del título (149 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 10,45 (1H, s), 7,81 (1H, d), 7,11 (1H, s), 7,04 (1H, d), 4,64 (1H, s), 4,23 (4H, m), 3,95 (3H, s), 1,27 (6H, t). EM (ES): MH⁺ 295.

Descripción 35**[4-(((3S)-4-((1,1-Dimetiletil)oxi)carbonil)-3-metil-1-piperazinil)metil]-3-(metiloxi)fenil]propanodioato de dietilo (D35)**

El compuesto del título se preparó a partir de D34 y (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D6.

Descripción 36**Ácido [4-(((3S)-4-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-3-metil-1-piperazinil)metil]-3-(metiloxi)fenil]acético (D36)**

El compuesto del título se preparó a partir de D35 usando un método similar al descrito para D26.

Descripción 37**(2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetil)-2-(metiloxi)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D37)**

Una mezcla de D36 (90 mg, 0,24 mmol), DCC soportado sobre polímero (225 mg, 1,6 mmol/g, 0,36 mmol), D5b (46 mg, 0,24 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) en DMF (9 ml) y DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-*tris*amina, PS-isocianato y MP-carbonato) y la mezcla se agitó durante 2 h y después se filtró. La purificación por cromatografía dio el compuesto del título (42 mg). EM (ES): MH⁺ 555.

Descripción 38**4-[(3-Ciano-4-fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D38)**

El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D10a.

Descripción 39**2-Fluoro-5-(4-piperidinilamino)benzonitrilo (D39)**

El compuesto del título se preparó a partir de D38 usando un método similar al descrito para D10b.

Descripción 40**(2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-Ciano-4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetil)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D40)**

El compuesto del título se preparó a partir de D8 y D39 usando un método similar al descrito para D29, pero el tiempo de reacción fue toda la noche y se llevó a cabo tratamiento acuoso (DCM/agua) antes de la cromatografía.

Descripción 41**4-(3-{4-[(4-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxopropil)benzaldehído (D41)**

Etapa 1: Se disolvió ácido (2E)-3-(4-formilfenil)-2-propenoico (2,55 g) en EtOH (250 ml) y se hidrogenó a presión atmosférica con Pd/C al 10% (0,8 g) como catalizador. Después de 5 h la mezcla de reacción se filtró y concentró para dar una mezcla 1:1 de ácido 3-[4-(hidroximetil)fenil]propanoico y ácido 3-(4-metilfenil)propanoico (2,43 g).

Etapa 2: La mezcla de ácidos de la etapa 1 (500 mg), hidrocloreto de la *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida (723 mg, 3,78 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (578 mg, 3,78 mmol) en DMF (10 ml) se trataron con D2 (561 mg, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 2 h. La DMF se separó a vacío y después se añadieron EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar una mezcla de [4-(3-{4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxopropil)fenil]metanol y *N*-(4-fluorofenil)-1-[3-(4-metilfenil)propanoil]-4-piperidinamina (1,1 g).

Etapa 3: Esta mezcla se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con dióxido de manganeso (2 g). Después de agitar toda la noche, se añadió más dióxido de manganeso (5 g) y se continuó agitando durante 30 min. La mezcla se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía (EtOAc/pentano al 10-90%) para dar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (282 mg). EM (ES): MH⁺ 355.

5 **Descripción 42**

4-(3-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxopropil)benzaldehído (D42)

El compuesto del título se preparó a partir de D5b usando un método similar al descrito para D41.

Descripción 43

(2R,6S)-4-{4-(4-Bromofenil)metil}-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D43)

- 10 Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (1,85 g, 10 mmol), (2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,15 g, 10 mmol) y triacetoxiborohiduro sódico (3,18 g) en 1,2-DCE (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 30 min. El producto se extrajo en EtOAc y los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se disolvió en DCM
- 15 y se trató con resina de PS-hidrazina agitando durante 2 h. La resina se retiró por filtración y el disolvente se separó a vacío. La cromatografía (EtOAc/hexano al 0-40%) dio el compuesto del título (3,52 g). EM (ES): MH⁺ 383/385.

Descripción 44

{4-[(3S)-4-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil}metil}fenil}propanodioato de dietilo (D44)

El compuesto del título se preparó a partir de D43 usando un método similar al descrito para D7.

Descripción 45

- 20 **{4-[(3S)-4-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil}metil}fenil}(metil)propanodioato de dietilo (D45)**

- Una solución de D44 (538 mg, 1,16 mmol) en DMF (10 ml) se añadió gota a gota a hidruro sódico (61 mg, 60% en p/p en aceite, 1,51 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C, en atmósfera de argón. Después de agitar durante 10 min, se añadió yoduro de metilo (0,144 ml, 2,32 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h.
- 25 Se añadió solución de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, y después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La cromatografía eluyendo con EtOAc/hexano al 0-10% dio el compuesto del título en forma de una goma incolora (356 mg). EM (ES): MH⁺ 477.

Descripción 46

Ácido 2-{4-[(3S)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil}metil}fenil}propanoico (D46)

- 30 Una solución de D45 (356 mg, 1,34 mmol) en solución de NaOH 2 M (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 80°C durante 3 h. Los disolventes se separaron a vacío, se añadió agua y la mezcla se ajustó a pH 4 con HCl 2 M. El producto se extrajo en EtOAc y los extractos se lavaron con salmuera y después se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título (256 mg). δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7,32 (2H, d), 7,27 (2H, d), 4,10 (2H, m), 3,74 (1H, q), 3,49 (2H, s ancho), 2,64 (2H, m), 2,14 (2H, m), 1,52
- 35 (3H, d), 1,46 (9H, s), 1,30 (6H, d). EM (ES): MH⁺ 377, (M-H⁺) 375.

Descripción 47

(2R,6S)-4-{4-[1,1-Dimetil-2-(metiloxi)-2-oxoetil}fenil}metil}-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47)

- 40 Una solución de 2-metilpropanoato de metilo (188 μ l, 1,64 mmol) en tolueno (3 ml) se añadió a dicitlohexilamiduro de litio (362 mg, 1,93 mmol) en condiciones de bolsa de manipulación con guantes. La suspensión se agitó durante 10 min, y después se añadió a una mezcla de D43 (570 mg, 1,49 mmol) y bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (43 mg, 0,074 mmol). Se añadió tri(*terc*-butil)fosfina (18 μ l, 0,074 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El disolvente se separó a vacío y la cromatografía eluyendo con EtOAc/éter de petróleo al 0-90% dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (395 mg). δ_{H} (CDCl₃, 250 MHz) 7,29 (4H, m), 4,07 (2H, m),
- 45 3,66 (3H, s), 3,46 (2H, s), 2,61 (2H, m), 2,12 (2H, dd), 1,58 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,29 (6H, d). EM (ES): MH⁺ 405.

Descripción 48

Ácido 2-{4-[(3R,5S)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3,5-dimetil-1-piperazinil}metil}fenil}-2-metilpropanoico (D48)

Una mezcla de D47 (395 mg, 0,978 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (82 mg, 1,95 mmol) en agua (5 ml) y

1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Los disolventes se separaron a vacío y el residuo se disolvió en agua. La solución se lavó con éter, se acidificó a pH 4 con HCl 1 M, y después se extrajo con DCM (x2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (316 mg). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 7,35 (4H, m), 4,11 (2H, ancho), 3,71 (2H, ancho), 2,67 (2H, ancho), 2,17 (2H, ancho), 1,61 (6H, s), 1,46 (9H, s), 1,33 (6H, d ancho). EM (ES): MH⁺ 391, (M-H⁺) 389.

Descripción 49

(2E)-3-(5-Formil-2-piridinil)-2-propenoato de etilo (D49)

Una mezcla de 2-bromo-5-formilpiridina (500 mg, 2,6 mmol), acrilato de metilo (0,6 ml, 6,5 mmol), tri-(o-tolil)fosfina (80 mg, 0,26 mmol), dímero de cloruro de alil-paladio (II) (47 mg, 0,13 mmol) y acetato de sodio (1,08 g, 8 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 170°C en un reactor de microondas durante 0,75 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y después se diluyó con DCM y agua. La fase orgánica se secó, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg). δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 10,14 (1H, s), 9,09 (1H, d), 8,19 (1H, dd), 7,72 (1H, d), 7,57 (1H, d), 7,08 (1H, d), 3,85 (3H, s). EM (ES): MH⁺ 192.

Descripción 50

(2S)-4-({6-[(1E)-3-(Etiloxi)-3-oxo-1-propen-1-il]-3-piridinil}metil)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D50)

El compuesto del título se preparó a partir de D49 y (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo usando un método similar al descrito para D6

Descripción 51

Ácido (2E)-3-{5-[(3S)-3-metil-4-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-1-piperazinil}metil]-2-piridinil}-2-propenoico (D51)

El compuesto del título se preparó a partir de D50 usando un método similar al descrito para D48, pero el tiempo de reacción fue 3 h.

Descripción 52

(2S)-4-[[6-[(1E)-3-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-3-oxo-1-propen-1-il]-3-piridinil}metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (D52)

El compuesto del título se preparó a partir de D51 y D5b usando un método similar al descrito para D37.

Descripción 53

(2S)-4-({2-Cloro-4-[2-(metiloxi)-2-oxoetil]fenil}metil)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D53)

El compuesto del título se preparó a partir de (3-cloro-4-formilfenil)acetato de metilo (Epple, R. *et al*, solicitud internacional PCT WO2005116000) y el hidrocloreto de (2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un método similar al descrito para D6 con adición de trietilamina (1,1 eq) a la mezcla de reacción y un tiempo de reacción de ~3 días.

Descripción 54

Ácido {3-cloro-4-[(3S)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil}metil}fenil}acético (D54)

El compuesto del título se preparó a partir de D53 usando un método similar al descrito para D48 con un tiempo de reacción de 4 h.

Descripción 55

(2S)-4-[[2-Cloro-4-(2-{4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil}-2-oxoetil)fenil}metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D55)

El compuesto del título se preparó a partir de D54 y D5b usando un procedimiento similar al descrito para D37, llevando a cabo la reacción en atmósfera de argón.

Descripción 56

Hidrocloreto de N-(3-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D56)

Se añadió 3-fluoroanilina (28,38 ml, 0,296 mol) a una solución de carboxilato de 4-oxo-1-piperidina (60 g, 0,302 mol) en 1,2-DCE (600 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico gradualmente (83

g, 0,392 mol) en 5 min y la mezcla se agitó durante 5,5 h y después se vertió en una mezcla de HCl 2 M (100 ml), agua (200 ml) y hielo (1 litro). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido amarillo pálido que se disolvió en MeOH (400 ml) y se trató con HCl 2 M (100 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a aproximadamente 60°C. Se añadió HCl 5 M (100 ml) y se continuó calentando durante 7 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un sólido amarillo aceitoso. Este se recrystalizó en MeOH/EtOAc para dar dos lotes del compuesto del título (42,6 g y 17,0 g). Después estos lotes se recrystalizaron en IMS/EtOAc y los lotes resultantes se secaron a vacío a 50°C para dar el compuesto del título (49,0 g en total). δ_H (MeOD, 250 MHz) 7,54 (1H, q), 7,24 (2H, m), 7,15 (1H, t), 3,89 (1H, m), 3,54 (2H, d), 3,11 (2H, t), 2,24 (2H, d), 2,01 (2H, m).

10 **Descripción 57**

4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D57)

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (NaBH(OAc)₃ 74 g, 0,35 mol) a una solución agitada de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (50 g, 0,25 mol) y 3-fluoroanilina (24 ml, 0,25 mol) en acetato de isopropilo (i-PrOAc, 500 ml) y la suspensión se agitó toda la noche.

15 **Descripción 58**

N-(3-Fluorofenil)-4-piperidinamina (D58)

Se añadió agua (250 ml) a la suspensión formada en D57, la mezcla se agitó y calentó a 30-35°C y se separaron las capas.

20 Se añadió ácido sulfúrico acuoso 5 M (75 ml) y la mezcla se agitó a 50-55°C durante 5 h. Se añadió agua (250 ml), la mezcla se enfrió a 30-35°C y se separaron las capas.

25 La solución acuosa se diluyó con *tert*-butilmetil-éter (TBME, 250 ml), la mezcla se agitó durante 1 min y se basificó a pH 12-14 por adición cuidadosa de solución acuosa de NaOH al 32% en p/p (140 g, 100 ml), manteniendo la temperatura entre 30 y 35°C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con TBME reciente (250 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron de 25 a 35°C con solución acuosa de NaCl al 20% en p/v (200 ml), se separó la capa acuosa y la solución orgánica se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final de aproximadamente 200 ml y se enfrió a 50°C.

30 Se añadió lentamente isooctano (250 ml) a 45-50°C y se quitó el baño de calentamiento y la mezcla de reacción se enfrió a 20-25°C. La solución se agitó a 20-25°C toda la noche. Se añadió isooctano (250 ml), la suspensión se calentó a 40°C y se destiló a vacío hasta un volumen final de 250 ml, manteniendo la temperatura entre 30 y 40°C. La suspensión final se enfrió a 0-5°C (en agua helada) se agitó durante 40 min, se filtró, los sólidos se lavaron con isooctano (2 x 100 ml) y se secaron a vacío a 44°C durante 3 h para dar el producto del título (33,5 g). δ_H (DMSO-d₆, 400 MHz) 7,04 (1H, q), 6,40 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,23 (1H, m), 5,77 (1H, d), 3,50 – 2,60 (1H s ancho), 3,23 (1H, m), 2,93 (2H, m), 2,55 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,20 (2H, m).

Descripción 59

35 **Ácido {4-[(3S)-4-[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]-3-metil-1-piperazinil}metil-fenil}acético (D59)**

40 Se añadió ácido [4-(bromometil)fenil]acético (75 g, 0,33 mol) a 4-metil-2-pentanona (MIBK, 750 ml), enfriada a 7°C y se añadió en una porción la piperazina quiral ((2S)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo, 72 g, 0,36 mol). La suspensión se enfrió a 5°C y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (DIPEA, 112 ml, 0,64 mol) en 21 min manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de esta adición, la suspensión se agitó a 3°C toda la noche. Se añadió hidróxido sódico (1 M, 750 ml), la mezcla de reacción se ajustó a 21°C y se dejó que se separaran las capas. El recipiente de reacción se lavó con agua (250 ml) y la capa acuosa se devolvió al recipiente de reacción. Se añadió MIBK reciente (375 ml) y la mezcla se acidificó a aproximadamente pH 5 por adición de ácido clorhídrico concentrado. El contenido del recipiente se agitó vigorosamente durante 5 min, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con más MIBK (2 x 375 ml) ajustando el pH de la fase acuosa a 5,1-5,3 cada vez. Las fases orgánicas se combinaron (aproximadamente 1,5 litros) y se separaron 500 ml de disolvente. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente toda la noche y se separaron 500 ml adicionales de disolvente para dar un volumen final de 600 ml (8 vol.), dando una solución seca del producto del título.

Descripción 60

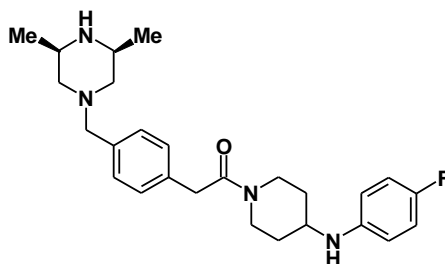
50 **(2S)-4-[[4-(2-{4-[(3-Fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo**

Se añadió carbonildiimidazol (CDI, 53 g, 0,33 mol) a la solución seca de D59 (enfriada a temperatura ambiente) en dos porciones con 15 min después de cada adición. La mezcla resultante se calentó a 62°C y se agitó durante 15 min. Se añadió D58 (63,5 g, 0,33 mol) en una porción produciendo una reacción exotérmica poco importante que calentó el contenido a 68°C. La mezcla se enfrió a 62°C y se agitó durante 2 h, después se enfrió a 0°C en 2 h y se

5 mantuvo a 0°C toda la noche. La suspensión final se filtró, los sólidos se lavaron con MIBK enfriado con hielo (3 x 75 ml), se secaron a vacío a 50°C toda la noche para dar el producto del título (142 g). δ_H (CDCl₃, 500 MHz) 1,08 (1H, m), 1,23 (3H, d), 1,35 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,95 (1H, m), 2,05 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,57 (1H, d), 2,73 (1H, d), 2,89 (1H, m), 3,10 (2H, m), 3,37 (1H, d), 3,40 (1H, m), 3,50 (1H, d), 3,60 (1H, s ancho), 3,73 (2H, s), 3,77 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,24 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,38 (1H, m), 7,06 (1H, m), 7,19 (2H, m), 7,27 (2H, m).

Ejemplo 1:

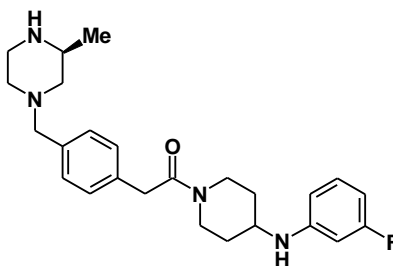
1-[(4-[[[(3R,5S)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E1)



- 10 Una mezcla de D4 (149 mg, 0,438 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (94 mg, 0,438 mmol) en 1,2-DCE (3 ml) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente. Se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (139 mg, 0,66 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h y después se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía. La elución con EtOAc/pentano al 20-90% dio (2R,6S)-4-[[4-(2-[4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetil)fenil]metil]-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (143 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 1,06 (1H, m), 1,27 (6H, d), 1,30 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,93 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,12 (2H, dd), 2,59 (2H, d), 2,88 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,29 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,45 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,86 (1H, m), 4,07 (2H, m), 4,50 (1H, m), 6,50 (2H, m), 6,87 (2H, t), 7,20 (2H, m), 7,31 (2H, d). EM (ES): MH⁺ 539
- 15
- 20 El conjunto se disolvió en DCM/TFA 2:1 y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y se aisló el compuesto del título en forma de base libre usando un cartucho de SCX Isolute. δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 1,01 (6H, d), 1,06 (1H, m), 1,29 (1H, m), 1,62 (2H, t), 1,93 (1H, m), 2,04 (1H, m), 2,74 (2H, d), 2,83-2,94 (3H, m), 3,12 (1H, m), 3,36 (2H, m), 3,46 (2H, s), 3,73 (2H, s), 3,86 (1H, m), 4,51 (1H, m), 6,55 (2H, m), 6,86 (2H, t), 7,20 (2H, m), 7,26 (2H, d). EM (ES): MH⁺ 439
- 25 El conjunto se convirtió en la sal de dihidrocloruro del compuesto del título (104 mg).

Ejemplo 2:

N-(3-Fluorofenil)-1-[(4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina (E2)



- 30 Una mezcla de D8 (115 mg, 0,3 mmol), DCC soportado sobre polímero (270 mg, 1,7 mmol/g, 0,45 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (55 mg, 0,36 mmol) en DMF/DCM 2:1 (3 ml) se trató con D5b (58 mg, 0,3 mmol) y se agitó toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-trisamina, PS-isocianato y Si-carbonato) junto con DCM (~3 ml). La mezcla se agitó durante ~2 h y después se filtró y concentró. La cromatografía (EtOAc/pentano al 0-60%) dio (2S)-4-[[4-(2-[4-[(3-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-2-oxoetil)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (81,6 mg). EM (ES): MH⁺ 559.
- 35 El conjunto se hidrogenó en MeOH (~5 ml) con catalizador de Pd/C al 10% (~20 mg) durante 2 h. La cromatografía (MeOH/DCM al 0-20%) dio el compuesto del título (29,6 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,26 (2H, d), 7,20 (2H, m), 7,06 (1H, q), 6,36 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,25 (1H, m), 4,52 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,66 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,41 (1H, m), 2,84-3,16 (6H, m), 2,76 (2H, d), 2,03-2,13 (2H, m), 1,94 (1H, m), 1,78 (1H, t), 1,34 (1H, m), 1,05 (4H, m). EM (ES): MH⁺ 425

El conjunto se trató con 1,1 eq de HCl en Et₂O 1 M para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (25 mg). EM (ES): MH⁺ 425

Ejemplo 2: Método alternativo (A)

N-(3-fluorofenil)-1-[(4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina (E2)

5 Una solución de D19 (83,01 g, 0,158 mol) en DCM (900 ml) se dividió en dos porciones y cada una se enfrió a 0°C y se trató con TFA (100 ml). Después de agitar durante 0,5 h a 0°C, las reacciones se calentaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 3,25 h. El disolvente se separó a vacío y los residuos se repartieron entre DCM y solución de NaOH 2 M. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (x2) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 2 M y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron a vacío para dar un sólido blanquecino. La fase de NaOH se volvió a extraer con DCM, que se secó y se concentró para dar un lote adicional de espuma blanca. Los dos lotes se combinaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (66,94 g). EM (ES): MH⁺ 425.

15 Este material (66,22 g, 0,156 mmol) se disolvió en EtOAc (1,7 litros) a 45-50°C para dar una solución homogénea amarillo pálido, que después se enfrió a temperatura ambiente y se purgó con argón. Se añadió HCl 1 M en Et₂O (156 ml, 0,156 M) con agitación vigorosa y después de 15 min adicionales, el precipitado blanco cremoso resultante se recogió por filtración bajo una capa de argón. Este se lavó con EtOAc adicional (0,8 litros) y se secó parcialmente en el filtro bajo una capa de argón durante 15 min. El sólido se secó más a 80°C a vacío para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (58,95 g). EM (ES): MH⁺ 425.

Ejemplo 2: Método alternativo (B)

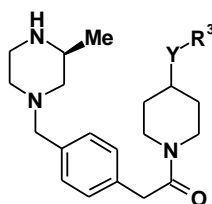
N-(3-fluorofenil)-1-[(4-[[[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina (E2)

20 Una mezcla del compuesto D60 (20 g, 0,038 mol) y ácido sulfúrico 1 M (80 ml, 4 vol) se calentó a 55°C ± 3°C y la suspensión se agitó durante 90 min. La solución se enfrió a 25°C y se extrajo con i-PrOAc (100 ml, 5 vol). La solución de ácido sulfúrico se diluyó con i-PrOAc reciente (100 ml, 5 vol) y la mezcla se basificó a pH 12-14 por adición lenta de hidróxido sódico al 32% en p/p (23 g, 1,15), manteniendo la temperatura entre 20°C y 30°C. La capa acuosa se separó, se extrajo dos veces más con i-PrOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de NaCl al 20% en p/v (60 ml, 3 vol).

30 La solución orgánica se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final de 200 ml y se diluyó con i-PrOAc reciente (100 ml, 5 vol). La solución se calentó a reflujo, se filtró en caliente a través de papel de filtro y se destiló a presión atmosférica hasta un volumen final de 200 ml. La solución después se enfrió lentamente en 1 h a 30°C y la suspensión resultante se enfrió a 5°C y se agitó durante 45 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con i-PrOAc frío (2 x 2 vol) y se secó a vacío toda la noche para dar el producto del título (12,63 g). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,27 (2H, d), 7,20 (2H, m), 7,06 (1H, q), 6,37 (1H, m), 6,32 (1H, m), 6,25 (1H, m), 4,52 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,61 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,41 (1H, m), 3,12 (1H, m), 2,81-2,94 (4H, m), 2,73 (2H, m), 1,92-2,06 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,30 (1H, m), 1,07 (1H, m), 0,99 (3H, d).

35 Los siguientes ejemplos, E3-E11, se prepararon a partir de D8 y las aminas indicadas en la tabla, usando métodos similares al descrito para el Ejemplo 2, pero se usó MP-carbonato en lugar de Si-carbonato en la etapa de formación de la amida, y se usó negro de paladio en lugar de Pd/C al 10% en la etapa de desprotección.

Los compuestos tienen la estructura general:

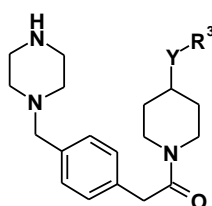


40 en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

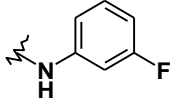
<u>Ejemplo</u>	<u>Amina precursora</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
3	D2	<i>N</i> -(4-Fluorofenil)-1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E3)		425
4	D10b	3-({1-[4-[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil}acetil)-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (E4)		432
5	D11b	4-({1-[4-[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil}acetil)-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (E5)		432
6	D9b	<i>N</i> -(3,4-Difluorofenil)-1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E6)		443
7	D12b	<i>N</i> -[4-Fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina (E7)		455
8	D15	(3 <i>S</i>)-1-[[4-(2-{4-[(4-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina (E8)		426
9	D14	(3 <i>S</i>)-1-[[4-(2-{4-[(3-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina (E9)		426
10	D21	1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E10)		475
11	D23	1-[(4-[(3 <i>S</i>)-3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]- <i>N</i> -[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E11)		475

El siguiente ejemplo, E12, se preparó a partir de D26 y la amina indicada en la tabla, usando un método similar al descrito para el Ejemplo 2, pero se usó MP-carbonato en lugar de Si-carbonato en la etapa de formación de la amida, y se usó negro de paladio en lugar de Pd/C al 10% en la etapa de desprotección.

5 Los compuestos tienen la estructura general:

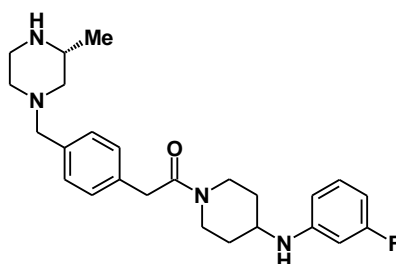


en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

<u>Ejemplo</u>	<u>Amina precursora</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
12	D5b	N-(3-Fluorofenil)-1-[[4-(1-piperazinilmetil)fenil]acetil]-4-piperidinamina (E12)		411

Ejemplo 13:

5 **N-(3-Fluorofenil)-1-[[4-[[3-*R*]-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina (E13)**

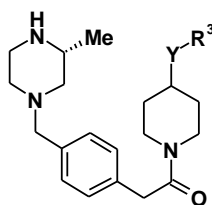


10 Una solución de D29 (136 mg, 0,24 mmol) se hidrogenó en MeOH (5 ml) con catalizador de negro de paladio (68 mg) durante 0,75 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un aceite bruto amarillo pálido que se purificó por cromatografía. La elución con (NH₃ en MeOH 2 M)/DCM al 0-10% dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (38 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,27 (2H, d), 7,20 (2H, d), 7,07 (1H, q), 6,37 (1H, m), 6,31 (1H, m), 6,25 (1H, d), 4,52 (1H, m), 3,86 (1H, m), 3,74 (2H, s), 3,62 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,42 (1H, m), 3,13 (1H, m), 2,90 (4H, m), 2,75 (2H, m), 2,00 (4H, m), 1,69 (1H, t), 1,30 (1H, m), 1,06 (1H, m), 1,02 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 425.

El conjunto se trató con 1,1 eq de HCl en Et₂O 1M para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (41 mg). EM (ES): MH⁺ 425.

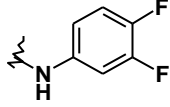
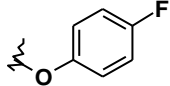
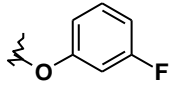
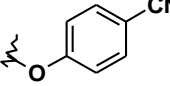
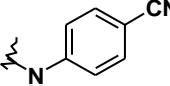
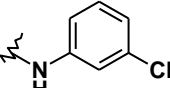
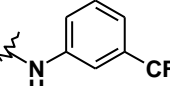
15 Los siguientes ejemplos, E14-E20, se prepararon a partir de D28 y las aminas indicadas en la tabla, usando métodos similares a los descritos para el Ejemplo 2, pero se usó MP-carbonato en lugar de Si-carbonato en la etapa de formación de la amida, y se usó negro de paladio en lugar de Pd/C al 10% en la etapa de desprotección.

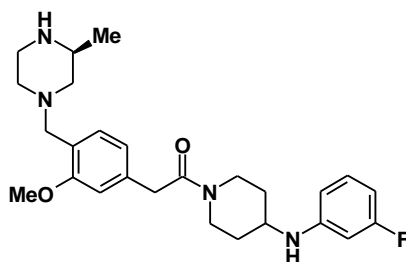
Los compuestos tienen la estructura general:



20

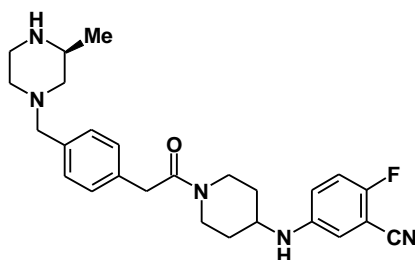
en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

<u>Ejemplo</u>	<u>Amina precursora</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
14	D9b	<i>N</i> -(3,4-Difluorofenil)-1-[(4-[[<i>(3R)</i> -3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinamina (E14)		443
15	D15	(<i>3R</i>)-1-[[4-(2-{4-[(4-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina (E15)		426
16	D14	(<i>3R</i>)-1-[[4-(2-{4-[(3-Fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina (E16)		426
17	D31	4-({1-[(4-[[<i>(3R)</i> -3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinil}oxi)benzotrilo (E17)		433
18	D11b	4-({1-[(4-[[<i>(3R)</i> -3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-benzotrilo (E18)		432
19	D10b	3-({1-[(4-[[<i>(3R)</i> -3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)-benzotrilo (E19)		432
20	D21	1-[(4-[[<i>(3R)</i> -3-Metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]- <i>N</i> -[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina (E20)		475

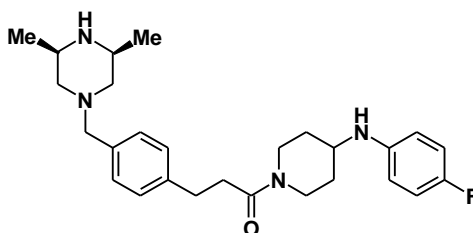
Ejemplo 21:***N*-(3-Fluorofenil)-1-[(3-(metiloxi)-4-[[*(3S)*-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinamina (E21)**

- 5 Una solución de D37 (42 mg, 0,075 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TFA (1,3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La fase acuosa se basificó a pH 14 con solución de NaOH 2 M y después se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (20 mg); δ_{H} (CDCl₃, 250 MHz) 7,27 (1H, d), 7,07 (1H, q), 6,79 (2H, m), 6,22-6,41 (3H, m), 4,52 (1H, m), 3,87 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,65 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,40 (1H, m), 3,14 (1H, m), 2,79-2,97 (6H, m), 1,92-2,22 (4H, m), 1,77 (1H, m), 1,27 (1H, m), 1,07 (1H, m), 1,02 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 455.
- 10

El conjunto se trató con HCl en Et₂O 1 M (40 ul) para dar una sal de hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido de color crema (14 mg). EM (ES): MH⁺ 455.

Ejemplo 22:**2-Fluoro-5-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinil}amino)benzonitrilo (E22)**

- 5 A una solución de D40 (133 mg, 0,24 mmol) en DCM (4 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió TFA (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se separó a vacío y la purificación por cromatografía eluyendo con (NH₃ en MeOH 2 M)/DCM al 0-10% seguido de MDAP dio el compuesto del título en forma de un sólido transparente (58,5 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,31 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,07 (2H, m), 7,00 (1H, m), 5,38 (1H, d), 3,94 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,49 (4H, m), 2,81-2,98 (5H, m), 2,75 (2H, m), 2,02 (3H, m), 1,69 (1H, t), 1,46 (2H, m), 1,00 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 450.
- 10 El conjunto se disolvió en DCM y se trató con HCl en Et₂O 1 M (143 ul) para dar la sal de hidrocloreto del compuesto del título (75 mg). EM (ES): MH⁺ 450.

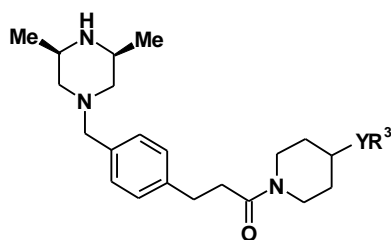
Ejemplo 23:**1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E23)**

- 15 A una mezcla de D41 (100 mg, 0,282 mmol) y (2R,6S)-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (61 mg, 0,283 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (90 mg, 0,423 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/pentano al 0-100% para dar el (2R,6S)-
- 20 4-[[4-(3-{4-[(4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil]-3-oxopropil}fenil]metil]-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo. EM (ES): MH⁺ 553
- El conjunto se disolvió en DCM/TFA 2:1 (3 ml) y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el compuesto del título (100 mg) se aisló usando un cartucho de Isolute SCX. δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,23 (2H, d), 7,17 (2H, d), 6,88 (2H, t), 6,53 (2H, m), 4,52 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,42 (4H, m), 3,09 (1H, m), 2,94 (4H, m), 2,83 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,63 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,59 (2H, t), 1,29 (1H, m), 1,17 (1H, m), 1,02 (6H, d). EM (ES): MH⁺ 453.

El conjunto se disolvió en DCM y se trató con HCl en Et₂O 1 M (243 ul) para dar la sal de hidrocloreto del compuesto del título (98 mg). EM (ES): MH⁺ 453.

El siguiente Ejemplo, E24, se preparó a partir de D42 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 23.

Los compuestos tienen la estructura general:

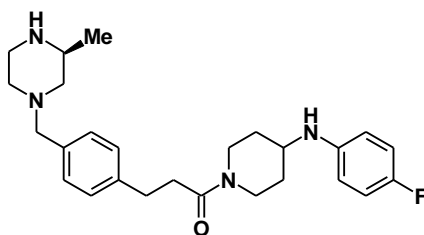


en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
24	1-[3-(4-[[3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil)fenil)propanoil]- <i>N</i> -(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E24)		453

5 **Ejemplo 25:**

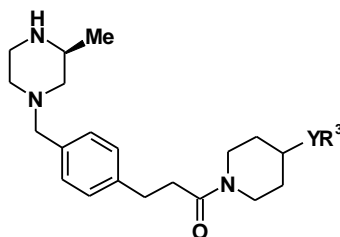
***N*-(4-Fluorofenil)-1-[3-(4-[[3*S*]-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil] propanoil]-4-piperidinamina (E25)**



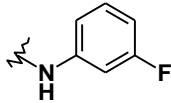
- 10 A una mezcla de D41 (100 mg, 0,282 mmol) y (2*S*)-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo (66 mg, 0,281 mmol) en 1,2-DCE (5 ml) se añadió tri(acetoxi)borohidruro sódico (90 mg, 0,423 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃, la mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía eluyendo con EtOAc/pentano al 0-100% para dar el (2*S*)-4-[[4-(3-{4-[[4-fluorofenil]amino]-1-piperidinil]-3-oxopropil)fenil]metil]-2-metil-1-piperazinacarboxilato de fenilmetilo. EM (ES): MH⁺ 572.
- 15 El conjunto se hidrogenó en MeOH (5 ml) con catalizador de Pd/C al 10% (20 mg) durante 2,5 h. La mezcla se filtró, se concentró y purificó por MDAP para dar el compuesto del título (69 mg). δ_H (CDCl₃, 400 MHz) 7,24 (2H, d), 7,17 (2H, s), 6,88 (2H, t), 6,53 (2H, m), 4,51 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,43 (4H, m), 3,09 (1H, m), 2,73-2,98 (8H, m), 2,63 (2H, t), 1,96-2,06 (5H, m), 1,27 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,00 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 439.
- 20 El conjunto se trató con HCl en Et₂O 1 M (174 ul) para dar la sal de hidrocloreto del compuesto del título (69 mg). EM (ES): MH⁺ 439.

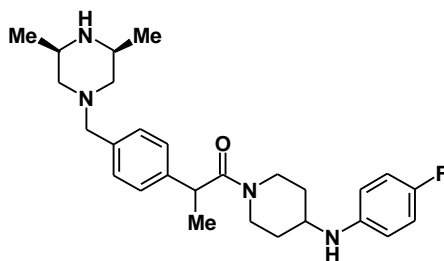
El siguiente Ejemplo, E26, se preparó a partir de D42 usando un método similar al descrito para el Ejemplo 25.

Los compuestos tienen la estructura general:

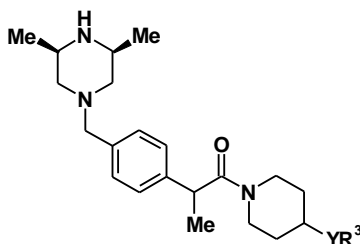


en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

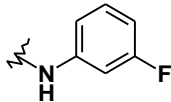
<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
26	N-(3-Fluorofenil)-1-[3-(4-[[3(S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-4-piperidinamina (E26)		439

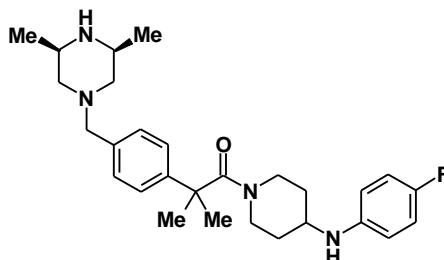
Ejemplo 27:**1-[2-(4-[[3(R,5S)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E27)**

- 5 Una mezcla de D46 (100 mg, 0,27 mmol), DCC soportado sobre polímero (310 mg, 1,3 mmol/g, 0,40 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (50 mg, 0,324 mmol) en DMF/DCM 2:1 (3 ml) se trató con D2 (51 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-*tris*amina, PS-isocianato y Si-carbonato) junto con DCM (~3 ml). La mezcla se agitó durante ~3 h y después se filtró y se concentró para dar el (2*R*,6*S*)-4-[[4-(2-(4-((4-fluorofenil)amino]-1-piperidinil)-1-metil-2-oxoetil)fenil]metil]-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo. EM (ES): MH⁺ 553. El conjunto se disolvió en DCM (2 ml) y TFA (1 ml) y después se agitó durante 1,5 h. Los disolventes se separaron a vacío y se volvió a evaporar tolueno y éter del residuo. La purificación usando un cartucho de Isolute SCX eluyendo con MeOH seguido de NH₃ en MeOH 2 M dio el compuesto del título. EM (ES): MH⁺ 453. El conjunto se disolvió en DCM y se trató con 1,1 eq de HCl en éter 1 M para dar una sal de hidrocloreto del compuesto del título (122 mg). EM (ES): MH⁺ 453.
- 15 El siguiente Ejemplo, E28, se preparó a partir de D46 y D5b usando un método similar al descrito para el Ejemplo 27. Los compuestos tienen la estructura general:



en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

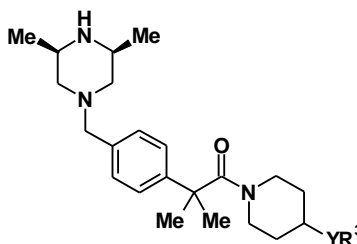
<u>Ejemplo</u>	<u>Compuesto</u>	<u>YR³</u>	<u>MH⁺</u>
28	1-[2-(4-[[3(R,5S)-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E28)		453

Ejemplo 29:**1-[2-(4-[[3*R*,5*S*]-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]-2-metilpropanoil]-*N*-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina (E29)**

5 Una mezcla de D48 (100 mg, 0,256 mmol), DCC soportado sobre polímero (296 mg, 1,3 mmol/g, 0,385 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,128 mmol) en DMF/DCM 1:4 (5 ml) se trató con D2 (50 mg, 0,256 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadieron resinas depuradoras (PS-*tris*amina, PS-isocianato y Si-carbonato), la mezcla se agitó durante 2 h y después se filtró y se concentró para dar el (2*R*,6*S*)-4-[[4-(2-(4-[[4-fluorofenil]amino]-1-piperidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]-metil]-2,6-dimetil-1-piperazinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo, EM (ES): MH⁺ 567. Este conjunto se trató con HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) durante 1 h. Los disolventes se separaron a vacío para dar la sal de dihidrocloruro del compuesto del título (115 mg). EM (ES): MH⁺ 467.

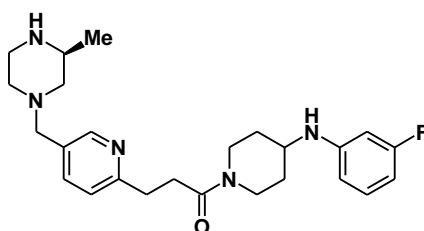
Los siguientes ejemplos, E30-E31, se prepararon a partir de D48 y la amina precursora indicada en la tabla, usando métodos similares a los descritos en el Ejemplo 29.

Los compuestos tienen la estructura general:



15 en la que YR³ se ilustra en la siguiente tabla

Ejemplo	Amina precursora	Compuesto	YR³	MH⁺
30	D5b	1-[2-(4-[[3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>]-3,5-Dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]-2-metilpropanoil]- <i>N</i> -(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E30)		467
31	D15	(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-1-[[4-(2-(4-[[4-Fluorofenil]oxi]-1-piperidinil)-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]metil]-3,5-dimetilpiperazina (E31)		468

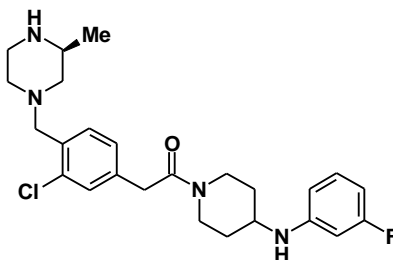
Ejemplo 32:***N*-(3-Fluorofenil)-1-[3-(5-[[3*S*]-3-metil-1-piperazinil]metil)-2-piridinil]propanoil]-4-piperidinamina (E32)**

Una solución de D52 (47 mg, 0,082 mmol) se hidrogenó en MeOH (4 ml) con catalizador de negro de paladio (23 mg) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató y se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título (4 mg). δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 8,42 (1H, d), 7,57 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,08 (1H, q), 6,26-6,41 (3H, m), 4,50 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,67 (1H, m), 3,46 (2H, m), 3,15 (3H, m), 2,81-2,98 (6H, m), 2,73 (2H, d), 2,05 (3H, m), 1,67 (2H, m), 1,39 (2H, m), 1,06 (1H, m), 1,02 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 440.

El conjunto se convirtió en la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (4 mg).

Ejemplo 33:

1-[(3-cloro-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina (E33)



10 A una solución de D55 (156 mg, 0,28 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se separó a vacío y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se basificó a pH 14 con solución concentrada de NaOH y después se extrajo con DCM (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (118 mg). δ_{H} (CDCl₃, 400 MHz) 7,43 (1H, d), 7,25 (1H, s), 7,09 (2H, m), 6,38 (1H, td), 6,33 (1H, dd), 6,26 (1H, m), 4,52 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,70 (2H, s), 3,62 (1H, m), 3,57 (2H, s), 3,44 (1H, m), 3,16 (1H, m), 2,91 (4H, m), 2,77 (2H, m), 2,07 (3H, m), 1,78 (1H, t), 1,33 (1H, m), 1,15 (1H, m), 1,02 (3H, d). EM (ES): MH⁺ 459/461

El conjunto se disolvió en MeOH y se trató con HCl en Et₂O 1 M (0,28 ul) para dar la sal de hidrocloreuro del compuesto del título (106 mg). EM (ES): MH⁺ 459/461.

Protocolo del ensayo FLIPR de agonista funcional de GPR38

20 24 horas antes del ensayo, se sembraron células CHO-K1 que expresaban establemente el receptor GPR38 (10.000 células/pocillo) en placas de microvaloración de 384 pocillos de fondo transparente y paredes negras, recubiertos de poli-D-lisina (Greiner). El día del ensayo, se aspiró el medio de las placas de células usando un lavador de células (dejando 10 ul de medio). Las células se cargaron inmediatamente con tampón de carga [Tyrodes (agua Elga + NaCl 145 mM + KCl 5 mM + HEPES 20 mM + glucosa 10 mM + MgCl₂ 1 mM) + CaCl₂ 1,5 mM + Probenicida 0,714 mg/ml (previamente disuelto en NaOH 1 M) + negro brillante 0,25 mM+ colorante Fluo 4 2 uM], y se incubaron a 37,5°C durante 1 hora.

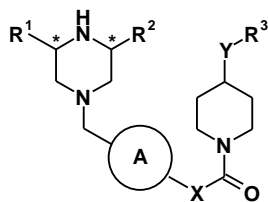
Después las placas se ensayaron en un lector de placa de formación de imagen fluorométrica (FLIPR, Molecular Devices).

30 Se prepararon placas maestras de compuesto en DMSO al 100%. Se usó una concentración máxima 3 mM (dando una concentración final en el ensayo 12 µM) y está se diluyó 1 en 4 de forma seriada. Se transfirió 1 µl de la placa maestra a una placa hija, a la que se añadieron 50 µl de tampón de dilución de compuesto (Tyrodes + BSA a 1 mg/ml + CaCl₂ 1,5 mM). En el FLIPR, se añadieron 10 ul de compuesto de ensayo a las células y se midieron los cambios en la fluorescencia en un periodo de tiempo de 1 minuto. Se usó el cambio máximo en la fluorescencia respecto al valor inicial para determinar las curvas de respuesta agonista y respuesta a la concentración, usando una ecuación logística de 4 parámetros.

Los compuestos de la invención ilustrados tienen una pCE50 > 6,5 en el ensayo FLIPR.

REIVINDICACIONES

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



(I)

5 en la que:

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

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

10 R³ es fenilo opcionalmente sustituido opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor, ciano, trifluorometilo y metoxi;

X es (CR⁴R⁵)_n;

n es 1 ó 2;

Y es NH, O o CH₂;

R⁴ y R⁵ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₍₁₋₄₎.

15 2. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

A es fenilo o piridilo;

R¹ es hidrógeno o metilo;

R² es hidrógeno o metilo;

R³ es fenilo opcionalmente sustituido;

20 Y es NH o O;

X es (CR⁴R⁵)_n;

n es 1 ó 2; y

R⁴ y R⁵ son de forma independiente hidrógeno o metilo.

25 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el sustituyente (piperazinil)metileno y X están en para entre sí en el anillo A.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ y R² son distintos de hidrógeno y los carbonos C* de la piperazina tienen la configuración 3R,5S.

5. Un compuesto seleccionado entre:

1-[(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina

30 N-(3-Fluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil]-4-piperidinamina

N-(4-fluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)-fenil]acetil]-4-piperidinamina

3-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil}-4-piperidinil)amino)-benzonnitrilo

4-({1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)fenil]acetil}-4-piperidinil)amino)-benzonnitrilo

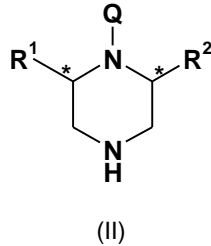
N-(3,4-difluorofenil)-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)-fenil]acetil]-4-piperidinamina

35 N-[4-fluoro-3-(metiloxi)fenil]-1-[(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)-fenil]acetil]-4-piperidinamina

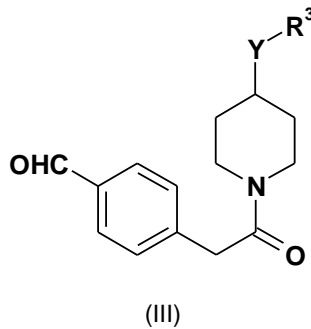
- (3S)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina
 (3S)-1-[[4-(2-{4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina
 1-[[4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina
 1-[[4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-N-[4-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina
 5 N-(3-fluorofenil)-1-[[4-(1-piperazinilmetil)fenil]acetil]-4-piperidinamina
 N-(3-fluorofenil)-1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina
 N-(3,4-difluorofenil)-1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina
 (3R)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina
 (3R)-1-[[4-(2-{4-[(3-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-2-oxoetil}fenil)metil]-3-metilpiperazina
 10 4-((1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil)-4-piperidinil)oxi)-benzonitrilo
 4-((1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil)-4-piperidinil)amino)-benzonitrilo
 3-((1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil)-4-piperidinil)amino)-benzonitrilo
 1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]-4-piperidinamina
 N-(3-fluorofenil)-1-[(3-(metiloxi)-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)acetil]-4-piperidinamina
 15 2-fluoro-5-((1-[[4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil)-4-piperidinil)-amino)benzonitrilo
 1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina
 1-[3-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina
 N-(4-fluorofenil)-1-[3-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-4-piperidinamina
 N-(3-fluorofenil)-1-[3-(4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-4-piperidinamina
 20 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina
 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)propanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina
 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)-2-metilpropanoil]-N-(4-fluorofenil)-4-piperidinamina
 1-[2-(4-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperazinil]metil]fenil)-2-metilpropanoil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina
 (3R,5S)-1-[[4-(2-{4-[(4-fluorofenil)oxi]-1-piperidinil]-1,1-dimetil-2-oxoetil}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazina
 25 N-(3-fluorofenil)-1-[3-(5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil)-2-piridinil]propanoil]-4-piperidinamina
 1-[[3-cloro-4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-N-(3-fluorofenil)-4-piperidinamina
 N-(2-fluorofenil)-1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina
 N-(3-fluorofenil)-1-[[5-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]-2-piridinil]acetil]-4-piperidinamina
 2-((1-[[4-[(3R)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil)-4-piperidinil)amino)benzonitrilo
 30 hidrocloreto de 2-fluoro-4-((1-[[4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil)-4-piperidinil)amino)benzonitrilo
 6. Un compuesto según la reivindicación 1, que es *N*-(3-fluorofenil)-1-[[4-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]metil]fenil]acetil]-4-piperidinamina.
 7. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el tratamiento de
 35 afecciones o trastornos mediados por los receptores GPR38, en donde las afecciones o trastornos son los trastornos de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal, ileo parálitico después de cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diferentes enfermedades tales como la diabetes y/o por la administración de otros fármacos, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como el cáncer y/o su tratamiento, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo y otros trastornos tales como la incontinencia.
 40 8. Un procedimiento para preparar un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con

una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, cuando A es fenilo y X es CH₂ que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (II)



5 en la que R¹ y R² son como se definen para la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, con un compuesto de fórmula (III)



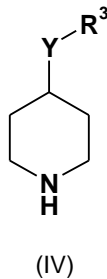
10 en la que Y y R³ son como se definen para la fórmula (I), en condiciones de reacción adecuadas para una alquilación reductora, en un disolvente adecuado, y

b) después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);
2. quitar cualquier grupo protector;
3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

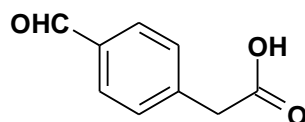
15

9. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III), cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)



20

en la que R³ e Y son como se definen en relación con la fórmula (I) en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V)

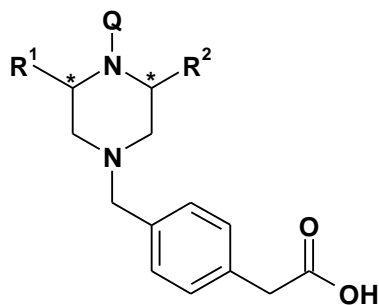


(V)

en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado.

5 10. Un procedimiento para preparar un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, cuando A es fenilo y X es CH₂ que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto of fórmula (VI)



(VI)

10 en la que R¹ y R² son como se definen en relación con la fórmula (I) y Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado, con un compuesto de fórmula (IV) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, en un disolvente adecuado; y

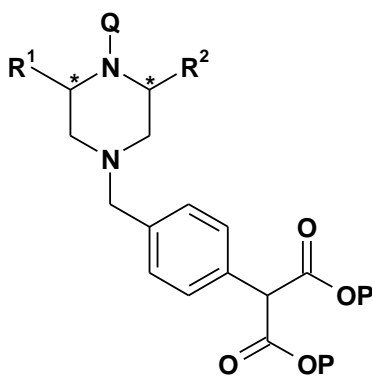
b) después, opcionalmente llevar a cabo una o más de las siguientes reacciones:

1. convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I);

2. quitar cualquier grupo protector; o

15 3. formar una sal o solvato del compuesto así formado farmacéuticamente aceptable.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (VI), que comprende la hidrólisis y descarboxilación de un compuesto de fórmula (VII)

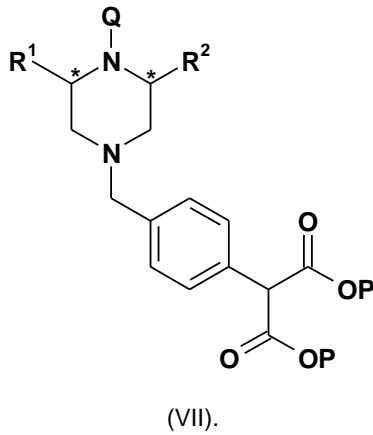
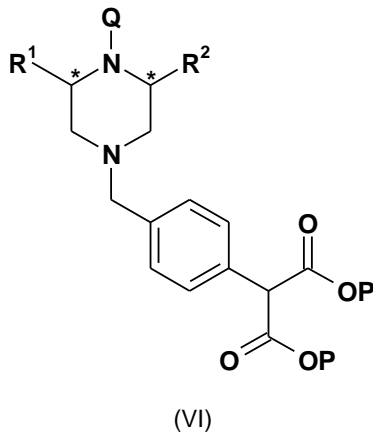
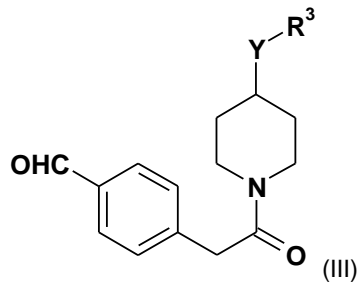


(VII)

20

en la que R¹, R², y Q son como se definen en la reivindicación 12 y P es un grupo alquilo adecuado.

12. Un compuesto de fórmula (III), (VI) o (VII), en las que R¹, R², R³ e Y son como se definen en relación con la fórmula (I) en la reivindicación 1, Q es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno adecuado y P es un grupo alquilo adecuado



5

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10 14. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13.