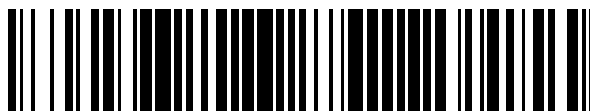


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 107**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06794587 .3**
96 Fecha de presentación: **27.09.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1960389**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Compuestos que tienen actividad en el receptor M1 y sus usos en medicina**

30 Prioridad:
30.09.2005 GB 0519949
13.02.2006 GB 0602856

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2012

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

72 Inventor/es:
BUDZIK, BRIAN;
COOPER, DAVID, GWYN;
FORBES, IAN, THOMSON;
GARZYA, VINCENZO;
JIN, JIAN;
SHI, DONGCHUAN;
SMITH, PAUL, WILLIAM y
WALKER, GRAHAM

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 391 107 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que tienen actividad en el receptor M₁ y sus usos en medicina.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y su uso en terapia, en particular como agentes antipsicóticos.

5 Los receptores de de la acetilcolina muscarínica son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico. Se han clonado cinco subtipos del receptor muscarínico, M₁ a M₅. El receptor muscarínico M₁ predominantemente está expresado en la corteza cerebral y el hipocampo, aunque también está expresado en la periferia, por ejemplo, glándulas exocrinas.

10 Lo receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente M₁, juegan un papel crítico en la mediación del procesamiento cognitivo superior. Las enfermedades asociadas a deterioros cognitivos, tales como enfermedad de Alzheimer, están acompañadas por la pérdida de neuronas colinérgicas en el lóbulo frontal basal. Además, en modelos de animales, el bloqueo o lesión de mecanismos colinérgicos centrales resulta en déficits cognitivos profundos.

15 La terapia de reemplazo colinérgica por mucho tiempo se ha basado en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para evitar la ruptura de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han demostrado eficacia versus reducción cognitiva sintomática en la clínica, pero han dado lugar a efectos colaterales resultantes de la estimulación de los receptores muscarínicos periféricos incluyendo movilidad gastrointestinal desequilibrada y náuseas.

20 La hipótesis de la dopamina de esquizofrenia sugiere que la estimulación dopaminérgica en exceso es responsable de los síntomas positivos de la enfermedad, por ello la utilidad de los antagonistas del receptor de dopamina para reducir los síntomas psicóticos. Sin embargo, los antagonistas del receptor de dopamina convencionales pueden provocar efectos secundarios extrapiramidales (EPS) en pacientes, incluyendo temblores y disquinesias tardías.

25 Los agonistas del receptor M₁ se han buscado para el tratamiento sintomático de la reducción cognitiva. Á recientemente, un número de grupos han demostrado que los agonistas muscarínicos del receptor muestran un perfil similar a los antipsicóticos atípicos en un intervalo de paradigma preclínicos. El agonista muscarínico, xanomelina, invierte un número de comportamientos impulsados por la dopamina, incluyendo "locomoción en ratas" inducida por anfetaminas, trepada en ratones inducida por apomorfina, giro en ratas lesionadas 6-OH-DA unilateral impulsado por el agonista de dopamina y desorden motor inducido por anfetamina en monos (sin responsabilidad de EPS). También se ha demostrado que inhibe el intercambio celular de la dopamina con A10, pero no A9, y la evasión condicionada se induce la expresión de *c-fos* en la corteza prefrontal y el núcleo que yace sobre el septum, pero no en el striatum en ratas. Estos datos todos sugieren un perfil similar al antipsicótico atípico.

30 La xanomelina también ha demostrado que reduce los síntomas psicóticos tales como desconfianza, alucinaciones y delirios en pacientes con Alzheimer. Sin embargo, la naturaleza relativamente no selectiva del compuesto da lugar a efectos colaterales colinérgicos periféricos limitante de la dosis.

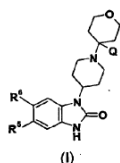
35 Los agonistas selectivos del receptor M₁ tienen la potencial utilidad de reducir los síntomas cognitivos y positivo de los trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, trastornos equizoafectivos, enfermedades esquizofreniformes, depresión sicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoicos y delirantes, y deterioro cognitivo incluyendo trastornos de memoria tales como enfermedad de Alzheimer sin efectos secundarios colinérgico periféricos mediado predominantemente a través de los receptores M₂ y M₃.

40 Los agonistas del receptor M, también pueden ser apropiados para la combinación con otros antipsicótico típico y atípicos y otros ingredientes activos tales como estabilizadores del ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos, para proporcionar una mejora en el tratamiento de trastornos psicóticos.

45 El documento EP-1221443 y EP-1386920 divulgan derivados de bencimidazol útiles como antagonistas del receptor muscarínico de acetilcolina.

Hemos descubierto un nuevo grupo de compuestos que son útiles para el tratamiento de trastornos psicóticos.

Por ello, en un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



en la que:

- R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, y ciano;

5 - R⁶ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, y ciano; y

- Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a cadenas ramificadas o lineales de hidrocarburos que contienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo ramificado o lineal que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Alquilo C₁₋₃ significa un alquilo ramificado o lineal que contiene al menos 1, y como mucho 3, átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isobutilo, isopropilo, t-butilo y 1,1-dimetilpropilo.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi ramificado o lineal que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₆ significa un grupo alcoxi ramificado o lineal que contiene al menos 1, y como mucho 6, átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi" tal como se utiliza en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 1-metiletiloxi, 2-metilprop-1-oxi, 2-metilprop-2-oxi, pentoxi o hexiloxi.

20 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo no aromático que contiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ significa un anillo no aromático que contiene al menos tres, y como mucho seis, átomos de carbono anulares. Los ejemplos de "cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "halógeno" (o la forma abreviada "halo") se refiere a los elementos flúor (que puede abreviarse como "fluoro"), cloro (que puede abreviarse como "cloro"), bromo (que puede abreviarse como "bromo") y yodo (que puede abreviarse como "yodo"). Los ejemplos de halógenos son flúor, cloro y bromo.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en la presente invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para los fines de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolvente apropiados incluyen agua, metanol, etanol y ácido acético. El disolvente utilizado puede ser agua y el solvato también puede referirse como un hidrato. .

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sustituido" se refiere a una sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiple grados de sustitución a menos que se establezca lo contrario. Por ejemplo, puede haber 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en un grupo sustituido dado. Por ejemplo, si R⁶ es un grupo alquilo C₁₋₆, el mismo puede ser sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupo flúor; y si R⁶ es un grupo alcoxi C₁₋₆, el mismo puede ser sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupo flúor. Por ejemplo, R⁶ puede ser un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por 3 grupos flúor; y R⁶ puede ser un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido por 3 grupo flúor. Por ejemplo, R⁶ puede ser CF₃. En forma similar, si R⁵ es un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos flúor, el mismo puede ser sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos flúor; y si R⁵ es un grupo alcoxi C₁₋₆, el mismo puede ser sustituido por 1, 2, 3 o 4 grupos flúor. Por ejemplo, R⁵ puede ser un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por 3 grupos flúor; y R⁵ puede ser un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido por 3 grupos flúor. Por ejemplo, R⁵ puede ser CF₃ o CH₂F.

En una realización, R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, y ciano.

45 En una realización de la invención, R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, y ciano.

En una realización de la invención, R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, y ciano.

50 En una realización de la invención, R⁵ se selecciona de flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, metiletiloxi, ciano, difluorometilo y trifluorometilo.

En una realización de la invención, R⁵ se selecciona de cloro, bromo, flúor, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, y alcoxi C₁₋₄.

En una realización de la invención, R⁵ se selecciona de cloro, bromo, fluoro, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, y alcoxi C₁₋₄.

En otra realización de la invención, R⁵ se selecciona de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, metoxi y trifluorometilo. En una realización, R⁵ se selecciona de cloro, bromo y metilo.

En una realización de la invención, R⁶ se selecciona de cloro, bromo, flúor, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor.

- 5 en otra realización de la invención, R⁶ se selecciona de cloro, bromo, flúor, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

En una realización de la invención, R⁶ se selecciona de cloro, bromo, fluoro, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor.

- 10 En una realización de la invención, R⁶ se selecciona de cloro, bromo, fluoro, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, alcoxi C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor.

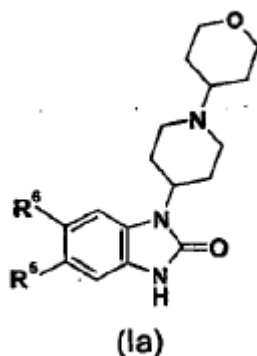
En una realización de la invención, R⁶ se selecciona de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, metiletiloxi, trifluorometoxi y trifluorometilo. Por ejemplo, R⁶ se selecciona de cloro, fluoro y metilo.

En una realización de la invención R⁶ se selecciona de cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, trifluorometoxi y trifluorometilo. En una realización, R⁶ se selecciona de cloro, flúor y metilo.

- 15 En una realización de la invención, R⁵ se selecciona de flúor, metilo o cloro y R⁶ es metilo.

En una realización de la invención, Q se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En otra realización, Q se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo. En una realización, Q representa hidrógeno o metilo. En una realización, Q es hidrógeno.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



20

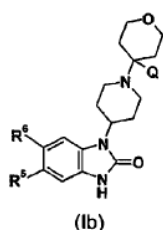
en la que:

- R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor;

- 25 - R⁶ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



en la que:

- R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor;

5 - R⁶ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, y alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor; y

- Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Todas las características y realizaciones para la fórmula (I) se aplican en compuestos de fórmula (Ia) y (Ib) mutatis mutandis. De aquí en adelante, toda la referencia a los compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (Ia) y compuestos de fórmula (Ib).

15 Se apreciará que para el uso en medicina las sales de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales apropiadas serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica e incluyen por ejemplo sales ácidas, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio y tetralquilamonio y similares, o sales mono- o di-básicas formadas con ácidos inorgánicos por ejemplo ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, nítrico o fosfórico sulfámico; y ácidos orgánicos por ejemplo ácido succínico, maleico, málico, mandélico, acético, isetíónico fumárico, glutámico, láctico, cítrico, tartárico, benzoico, lactobionico bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico etanosulfónico o naftalenosulfónico. Los ejemplos de sales además incluyen sales de trifluoroacetato y sales de formato. Pueden utilizarse otras sales no aceptables farmacéuticamente por ejemplo oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de compuestos de fórmula (I) y están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

20 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden cristalizarse o recrystalizarse a partir de disolventes tales como disolventes acuosos y orgánicos. En dichos casos pueden formarse solvatos. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos que incluyen hidratos así como compuestos que contienen cantidades variables de agua que pueden producirse mediante procesos tales como liofilización.

25 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición ácidas con menos de uno (por ejemplo, 0,5 equivalente de un ácido bibásico) o uno o más equivalentes de un ácido. La presente invención incluye dentro de su ámbito todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de los mismos.

30 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estequiométricas (por ejemplo pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos). Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereómeros) y mezcla de estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también contempla los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) como mezclas con isómeros de los mismos en las que uno o más centros quirales se invierten. En forma similar, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras distinta de aquella que se muestra en la fórmula y estas también están incluida dentro del alcance de la presente invención.

35 La presente invención incluye dentro del alcance todos los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "derivado farmacéuticamente aceptable", significa cualquier sal, solvato, o profármaco farmacéuticamente aceptable por ejemplo éster, de un compuesto de fórmula (I), que con la administración al receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto de fórmula (I), o un metabolito activo o residuo del mismo. Dichos derivados son reconocibles para aquello con experiencia en el arte, sin la indebida experimentación. No obstante, se hace referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry y Fármaco Discovery, 5^o Edition, Volumen 1: Principles and Practice, que se incorpora en la presente memoria por referencia en la medida de la enseñanza de dichos derivados.

45 Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que ciertos derivados protegidos de los compuestos de fórmula (I), que pueden fabricarse previo a la etapa de desprotección final, pueden no tener actividad farmacológica como tal, pero pueden, en ciertos casos, administrarse por vía oral o parenteral y a partir de ese momento metabolizarse en el cuerpo para formar los compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados por ello pueden describirse como "profármacos". Además, ciertos compuestos de la invención pueden actuar como profármacos de otros compuestos de la invención. Todos los derivados y profármacos protegidos de los compuestos de la invención están incluidos dentro del alcance de la invención. Los ejemplos de grupo protector apropiados para los compuestos de la presente invención se describen en Drugs of Today, Volumen 19, Número 9, 1983, páginas 499 - 538 y en Topics in Chemistry, Capítulo 31, páginas 306 - 316 y en "Design of Drugs" por H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (divulgaciones cuyos documentos se incorporan en la presente memoria por referencia). Además aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que ciertos restos, conocidos por aquellos con experiencia en la técnica como "pro-restos", por ejemplo según lo descrito por H. Bundgaard en "Design of Drugs" (la divulgación cuyo documento se incorpora en la presente memoria por referencia) pueden colocarse en funcionalidades apropiadas cuando dicha funcionalidades están presentes dentro de los compuestos de la

invención. Los profármacos apropiados para los compuestos de la invención incluyen : ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, éteres de fosfato, nitro ésteres, éteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, carbamatos, azo-compuestos, fosfamidas, glicosidas, éteres, acetales y cetales.

5 Los compuestos particulares de acuerdo a la invención incluyen aquellos ejemplificados específicamente en la sección de Ejemplos y nombrados de aquí en adelante incluyendo, sin límite:

6-cloro-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-cloro-5-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-cloro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-metil-5-(metiloxi)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

10 5-cloro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5,6-dimetil -1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5-bromo-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5,6-dicloro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

15 5-cloro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5-fluoro-6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-cloro-5-trifluorometil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

20 6-cloro-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-bromo-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5-fluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-metil-5-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

25 6-etil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-ciclopropil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5,6-difluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2 H-bencimidazol-2-ona

6-metil-2-oxo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo

30 6-cloro-5-(difluorometil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5,6-dimetil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

y sales y solvatos de los mismos, por ejemplo la sal de hidrocioruro, la sal de trifluoroacetato o la al de formato de cualquiera de los compuestos anteriores.

Los ejemplos específicos de sales de la presente invención incluyen:

35 Hidrocioruro de 6-cloro-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Hidrocioruro de 6-cloro-5-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

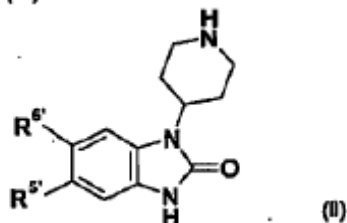
Hidrocioruro de 6-cloro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

Hidrocioruro de 6-metil-5-(metiloxi)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

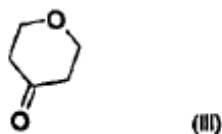
- Hidrocloruro de 5-cloro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 5-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 5,6-dimetil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 5-bromo-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 5 Hidrocloruro de 5,6-dicloro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 5-cloro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 5-fluoro-6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 6-cloro-5-trifluorometil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 10 Hidrocloruro de 6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona.
- Hidrocloruro de 6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 6-cloro-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 15 Hidrocloruro de 6-bromo-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 5-fluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 20 Hidrocloruro de 6-metil-5-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 6-etil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 6-ciclopropil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- 25 Hidrocloruro de 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 5,6-difluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
- Hidrocloruro de 6-metil-2-oxo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo
- Hidrocloruro de 6-cloro-5-(difluorometil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona y
- 30 Hidrocloruro de 5,6-dimetil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso general (AI) para preparar los compuestos de fórmula (I), en la que Q=H, proceso que comprende:

acoplar un compuesto de fórmula (II)



35 con un compuesto de fórmula (III)



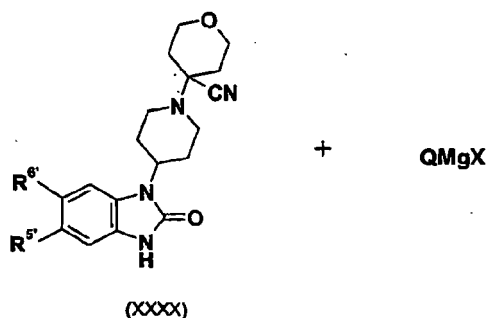
en la que

R⁵, es un grupo R⁵ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁶.

5

La reacción se lleva a cabo en condiciones apropiadas para la alquilación reductora. La reacción de alquilación reductora típicamente se lleva a cabo utilizando triacetoxiborohidruro de sodio en dicloroetano, opcionalmente en presencia de trietilamina, y opcionalmente en presencia de tetraisopropóxido de titanio. Alternativamente cianoborohidruro de sodio puede utilizarse como reactivo reductor en disolventes tales como metanol o etanol, o la alquilación reductora puede realizarse en condiciones de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de paladio. En otra variación, los compuestos (II) y (III) pueden condensarse en condiciones deshidratantes por ejemplo tamices moleculares o sulfato de magnesio, y la imina o enamina resultante se reduce utilizando por ejemplo borohidruro de sodio o por hidrogenación catalítica.

Una modificación del proceso general (A1) se requiere cuando Q = alquilo C₁₋₆. De ese modo, en el proceso general (A2), un compuesto de fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una fuente de cianuro, por ejemplo cianuro de potasio o coianohidrina de acetona, para formar el intermediario ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard de alquilo QMgX para formar los compuestos de fórmula (I).



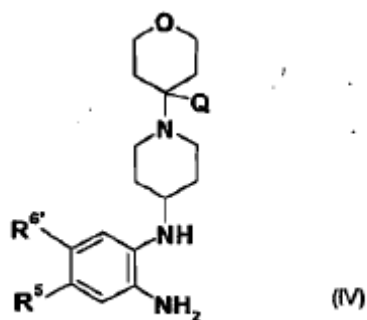
20 en la que

R⁵ es un grupo R⁵ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y X es cloro, bromo o yodo.

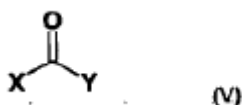
La reacción se lleva a cabo utilizando condiciones similares a aquellas que se describen en la literatura (Arch Pharm (Weinheim), 1987, 320 (4), 348-361). Los componentes de piperidina y cetona se tratan con cianuro de potasio en agua en pH3 o se hacen reaccionar con cianohidrina de acetona en dimetilacetamida a elevada temperatura para formar el aducto (XXXX). La reacción del aducto (XXXX) con el reactivo de Grignard de alquilo QMgX en éter o tetrahidrofurano proporciona los compuestos de fórmula (I).

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso general (B) para preparar los compuestos de fórmula (I), proceso que comprende:

30 acoplar un compuesto de fórmula (IV)



Con un compuesto de fórmula (V)

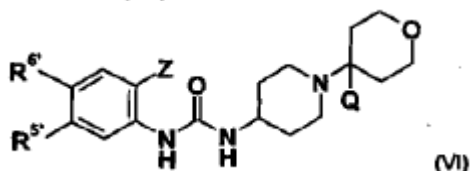


- 5 en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y X e Y ambos representan grupos salientes. X e Y pueden ser iguales o diferentes y los ejemplos son Cl, PhO, EtO, imidazol. Cuando X e Y son ambos Cl, es decir fosgeno, este reactivo puede generarse in situ por ejemplo a partir del difosgeno o trifosgeno.

- 10 La reacción anterior se lleva a cabo utilizando metodología estándar por ejemplo haciendo reaccionar la diamina (IV) con el reactivo (V) en un disolvente inerte por ejemplo diclorometano o tolueno o dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de potasio, y opcionalmente con calentamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso general (C) para preparar los compuestos de fórmula (I), proceso que comprende:

El tratamiento de un compuesto de fórmula (VI)



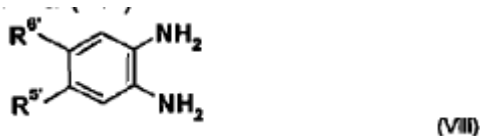
- 15 Con un catalizador de paladio o cobre (VII) para realizar una ciclación intramolecular

en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C 1-6 y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato.

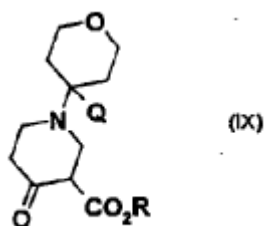
- 20 La reacción de ciclación puede llevarse a cabo utilizando una variedad de reactivos de paladio o cobre según lo que se describe en la literatura (JACS, 2003, 125, 6653, Tet. Lett., 2004, 45, 8535, o JACS, 2002, 124, 7421.)

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso general (D) para preparar los compuestos de fórmula (I), proceso que comprende:

acoplar un compuesto de fórmula VIII



- 25 Con un compuesto de fórmula (IX)

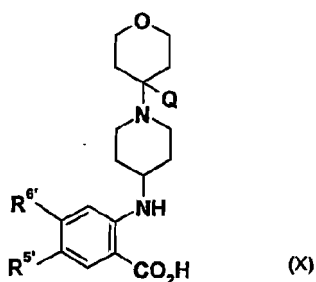


en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y R es un grupo alquilo C_{1-6} .

- 5 Estas reacciones de condensación y ciclación pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción similares a aquellas que se describen en la literatura para un proceso análogo (US 3161645) (calentamiento en un disolvente inerte, por ejemplo xileno) seguido por la reducción del enlace doble de piperidina utilizando por ejemplo hidrogenación catalítica sobre paladio níquel Raney.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso general (E) para preparar los compuestos de fórmula (I), proceso que comprende:

- 10 La reacción de un compuesto de fórmula (X)



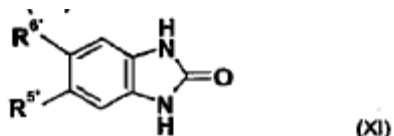
con difenilfosforil azida u otro reactivo/combinación de reactivos para realizar la redistribución de Curtius del compuesto (X), seguido por ciclación intramolecular.

- 15 en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

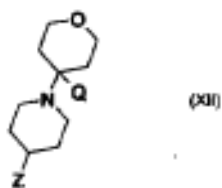
La redistribución de Curtius típicamente se lleva a cabo mezclando los dos reactivos en un disolvente inerte tal como tolueno, opcionalmente con calentamiento.

- 20 En otro aspecto, la invención proporciona un proceso general (F) para preparar los compuestos de fórmula (I), proceso que comprende:

Acoplar un compuesto de fórmula (XI)



Con un compuesto de fórmula (XII)



en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} y Z es hidroxilo o un grupo saliente tal como cloro, bromo o yodo, o sulfonato de alquilo/arilo.

- 5 La reacción de alquilación (Z = un grupo saliente) puede llevarse a cabo en condiciones de alquilación clásicas o reacción de Mitsunobu (Z = OH). Utilizando las condiciones de alquilación clásicas, el intermediario de bencimidazolona (XI) puede desprotonarse utilizando una base tal como hidruro de sodio en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, y después tratarse con el reactivo alquilante (XII), opcionalmente con calentamiento. La reacción de Mitsunobu con (XII) Z = OH puede llevarse a cabo utilizando condiciones estándar por ejemplo
- 10 trifenilfosfina y dietilazodicarboxilato en un disolvente inerte tal como diclorometano o tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

La conversión de R^6 en R^6 o las interconversiones o R^6 pueden lograrse según lo que se indica más abajo:

- 15 - por ejemplo, cuando R^6 es un halógeno, el mismo puede convertirse en un grupo alcoxi o trifluorometilo mediante reacción catalizada por cobre, utilizando un alcohol, o fluorosulfonil(difluoro)acetato de metilo, respectivamente. Alternativamente puede convertirse en un grupo alquilo con un reactivo organometálico, por ejemplo un alquilestanano.

- como otro ejemplo, cuando R^6 es hidroxilo, el mismo puede convertirse en alcoxi mediante la reacción con un haluro de alquilo o sulfonato, o en trifluorometoxi mediante la conversión en xantato seguido por la oxidación en presencia de ion fluoruro.

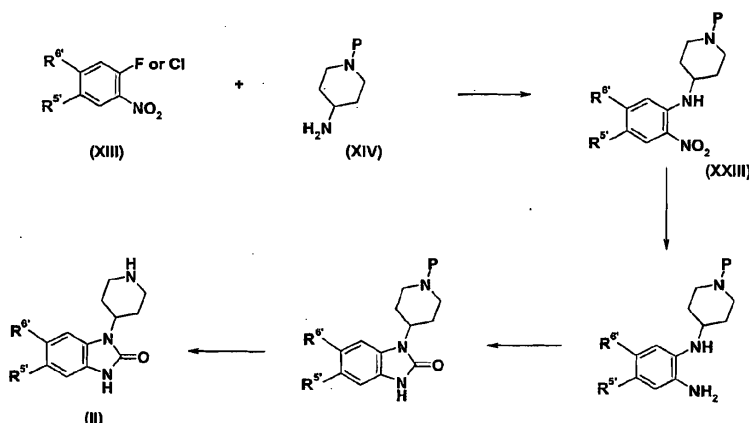
- 20 - como otro ejemplo, cuando R^6 es metilo, el mismo puede convertirse en trifluorometilo por cloración o bromación seguido por el desplazamiento de los halógenos introducidos con fluoruro.

La conversión de R^5 en R^5 o las interconversiones o R^5 pueden lograrse en forma similar a aquella indicada para la conversión de R^6 en R^6 o interconversiones o R^6 .

- 25 Los compuestos de fórmula (II) en general son conocidos en la literatura o pueden prepararse mediante un intervalo de diferentes procesos por ejemplo:

- (a) desplazamiento de un intermediario de nitrobenzenu orto-fluoro u orto-cloro (XIII) con la amina (XIV), en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , y P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, etoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para dar (XXIII), seguido por la reducción del grupo nitro, ciclación utilizando fosgeno o un equivalente al fosgeno, y la desprotección del nitrógeno de piperidina utilizando condiciones de literatura estándar (Esquema 1).
- 30

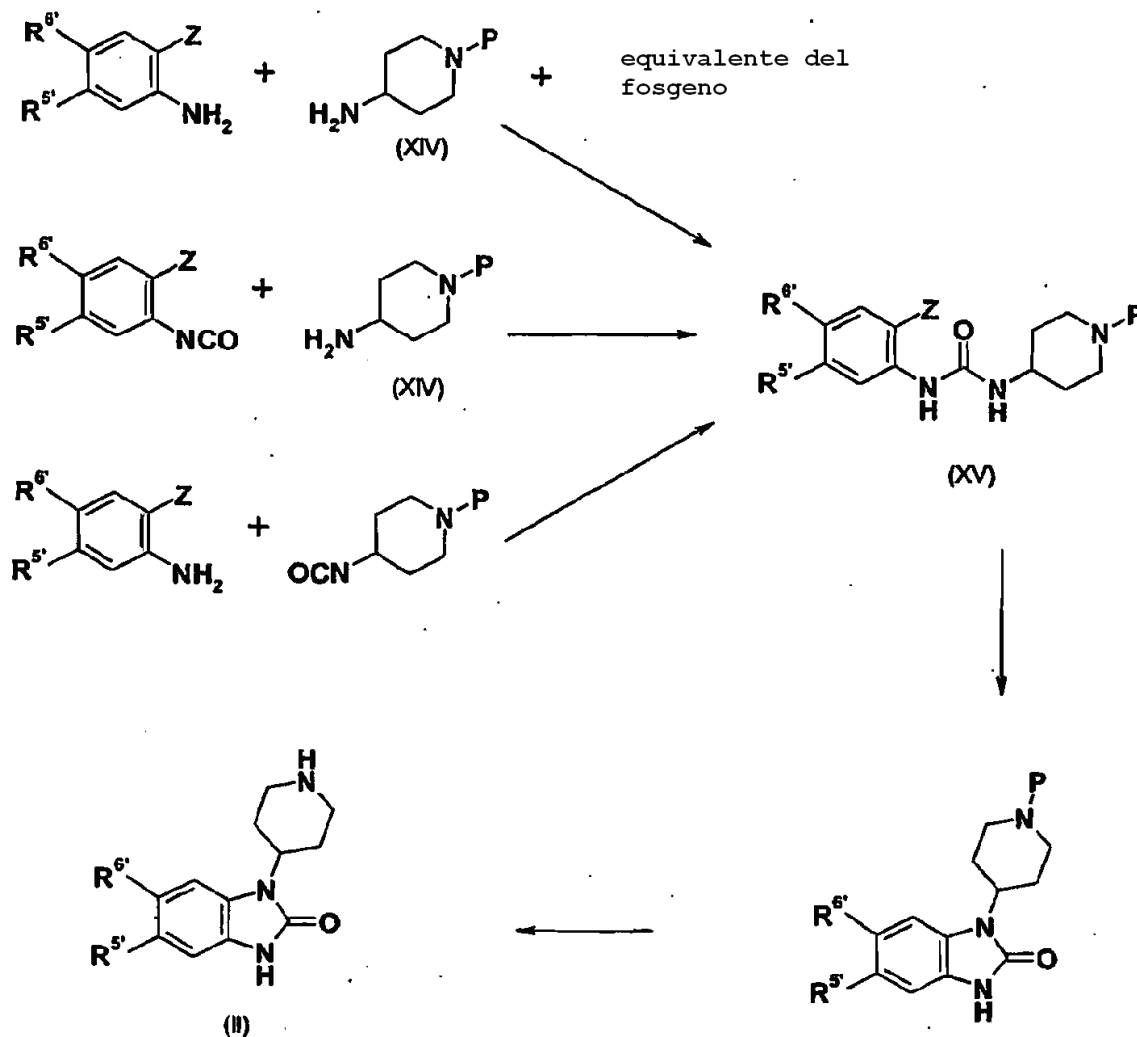
Esquema 1.



- 35 Los compuestos de fórmula (X111) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante metodología estándar. El compuesto (XIV) en el que P = Boc está comercialmente disponible

- 5 (b) ciclación catalizada del metal de un intermediario (XV) seguido por desprotección del nitrógeno de piperidina, en la que $R^{5'}$ es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y $R^{6'}$ es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato. Las condiciones de reacción para la ciclación de Buchwald se resumen en el Proceso C. La urea (XV) puede prepararse utilizando cualquiera de los métodos clásicos para la formación de urea según lo ilustrado en el Esquema 2. Los materiales iniciales para este proceso están comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando metodología estándar.

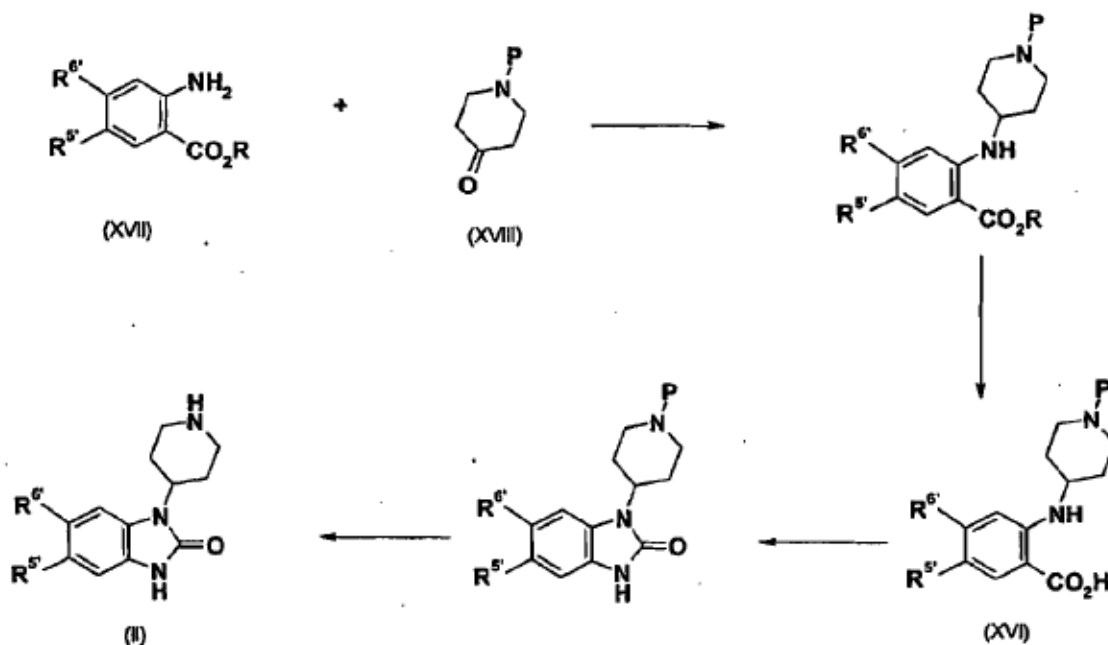
Esquema 2.



10

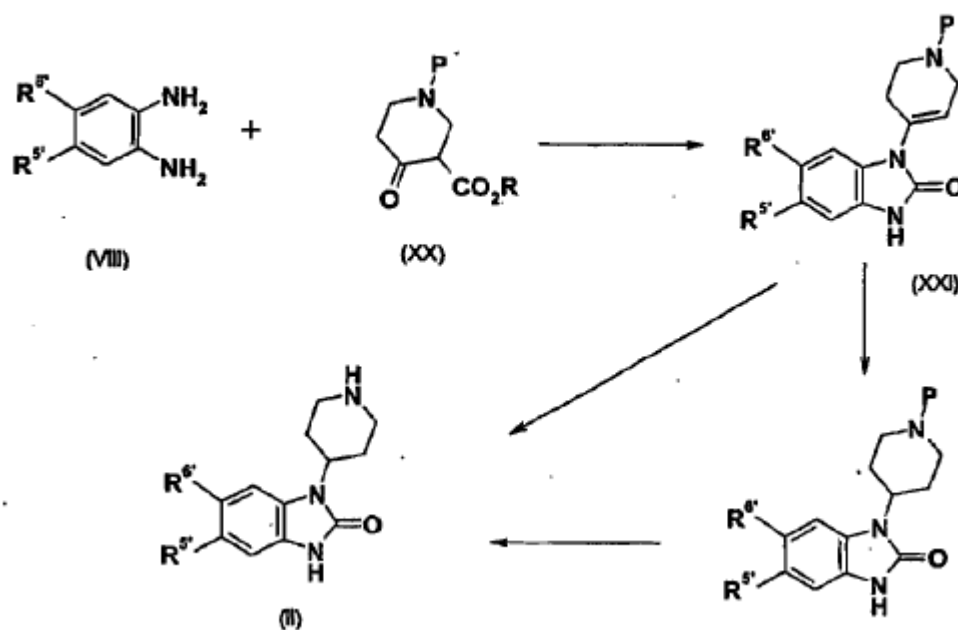
- 15 (c) redistribución de Curtius de un intermediario (XVI), en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y $R^{6'}$ es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, y R representa H o un grupo alquilo C1-5 por ejemplo metilo o etilo, seguido por la ciclación intramolecular y desprotección del nitrógeno de piperidina (Esquema 3). El ácido antranílico o materiales iniciales de éster (XVII) están comercialmente disponibles o pueden fabricarse mediante metodología estándar. El material inicial de piperidona (R = Boc o bencilo) está comercialmente disponible. La redistribución de Curtius puede realizarse utilizando las condiciones descritas conforme al proceso E.

Esquema 3.



(d) Condensación de una orto-fenilendiamina (VIII) con una 3-alcóxicarbonil-4-piperidona (XX), en la que $R^{5'}$ es un grupo $R^{5'}$ según lo definido previamente, o un grupo convertible en $R^{5'}$ y $R^{6'}$ es un grupo $R^{6'}$ según lo definido previamente, o un grupo convertible en $R^{6'}$, P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo y R es un grupo alquilo C1-5 (Esquema 4.), mediante el calentamiento en un disolvente inerte a elevada temperatura, para producir el intermediario de tetrahidropiridina (XXI). La hidrogenación del enlace doble y desprotección del nitrógeno de piperidina pueden lograrse en forma separada o concomitante dependiendo de la naturaleza precisa del grupo protector P, para producir el producto deseado (II). Los compuestos de fórmula (VIII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante metodología estándar. Los compuestos de fórmula (XX) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante metodología estándar.

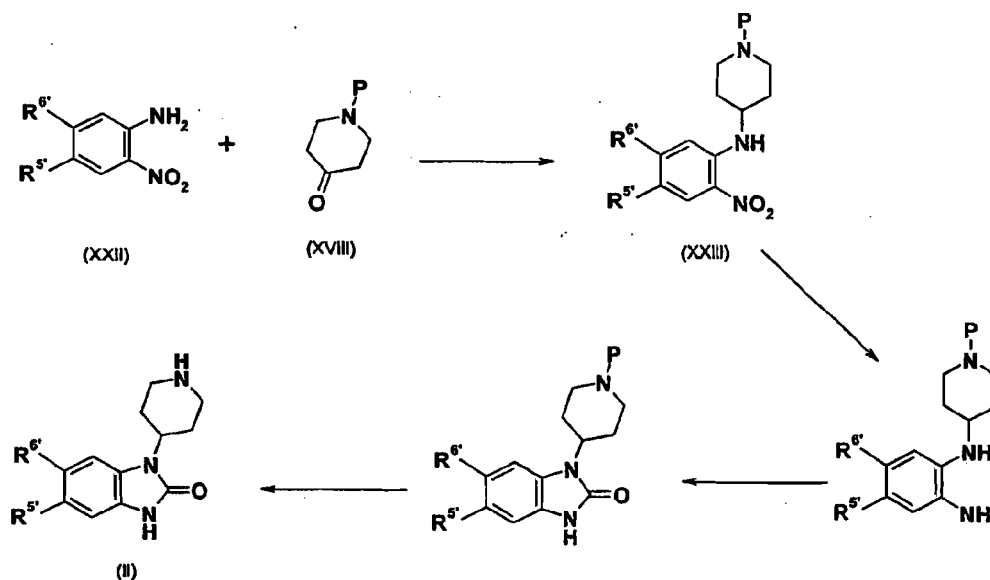
Esquema 4.



(e) la alquilación reductora de una orto nitroanilina (XXII) con una 4-piperidona N-protégida (XVIII), en la que $R^{5'}$ es

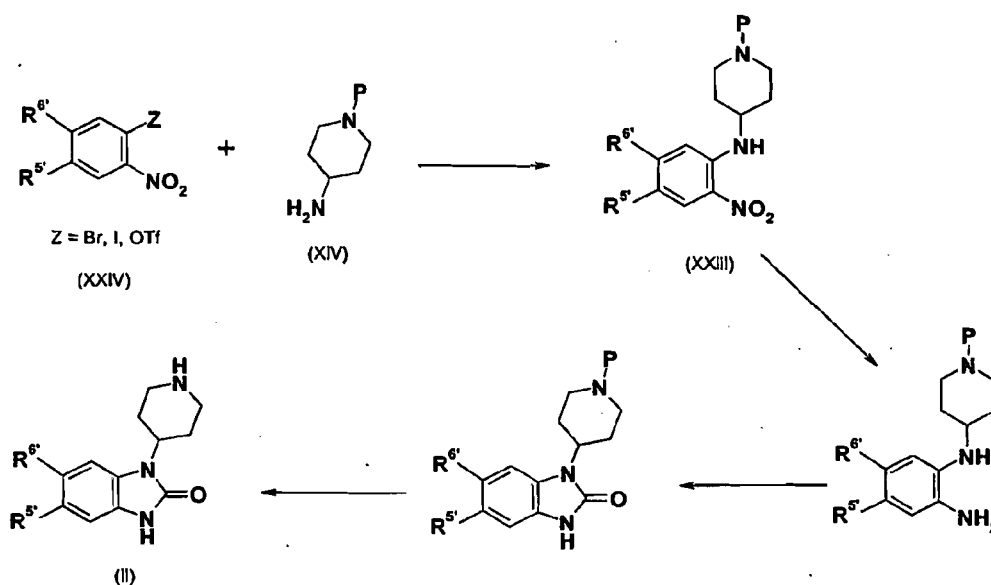
- 5 un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , y P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio para dar el intermediario (XXII). La reducción del grupo nitro, seguido por la ciclación y desprotección tal como se describe en la presente memoria proporciona el producto deseado (II) (Esquema 5). Los compuestos de fórmula (XXII) y (XVIII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante metodología estándar

Esquema 5.



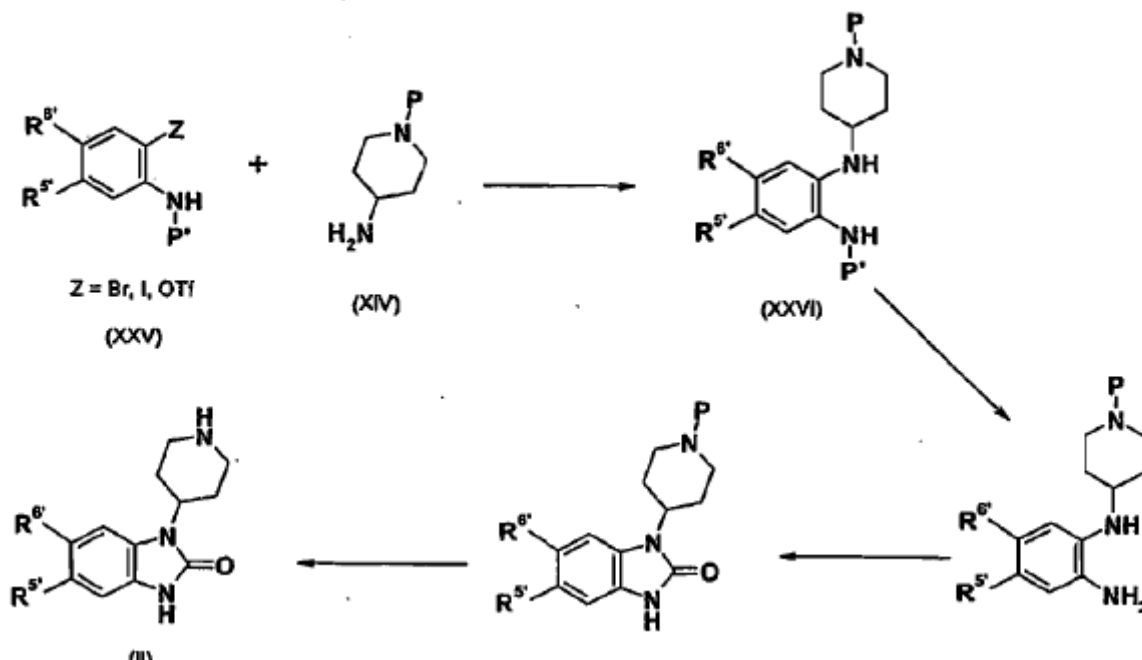
- 10 (f) reacción catalizada por metal entre la amina (XIV) y un compuesto de nitrobenzeno apropiadamente sustituido (XXIV) en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxycarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato (Esquema 6). Este proceso genera intermediarios de fórmula (XXIII) y las posteriores reacciones son similares a aquella para el Esquema 5. Los compuestos de fórmula (XIV) están comercialmente disponibles o pueden prepararse por metodología conocida. El compuesto (XIV) en el que P = Boc está comercialmente disponible.
- 15

Esquema 6.



5 (g) reacción catalizada por metales entre la amina (XIV) y la anilina protegida (XXV), en la que $R^{5'}$ es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y $R^{6'}$ es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , P representa un grupo protector de nitrógeno por ejemplo Boc, acetilo, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo, y Z representa un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato, para dar el intermediario (XXVI) (Esquema 7). La desprotección de la anilina seguido por la misma secuencia de reacción que en el Esquema 6 produce el intermediario deseado (II). Los compuestos de fórmula (XXV) están comercialmente disponibles o pueden prepararse por metodología conocida por ejemplo la halogenación de orto en grupo anilina. El compuesto (XIV) en la que P = Boc está comercialmente disponible

Esquema 7.



10

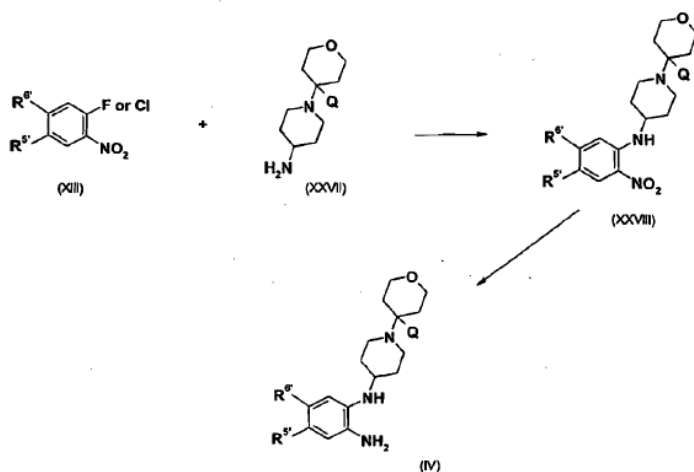
El compuesto de fórmula (III) está comercialmente disponible.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse mediante un número de diferentes procesos por ejemplo

15

(h) desplazamiento de un intermediario de nitrobenzenu orto-fluoro u orto-cloro (XIII) con la amina (XXVII) para producir el compuesto (XXVIII), en el que $R^{5'}$ es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y $R^{6'}$ es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , seguido por la reducción del grupo nitro utilizando condiciones estándar por ejemplo hidrogenación sobre paladio o Níquel Raney (Esquema 8). Los compuestos de fórmula (X111) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante metodología estándar.

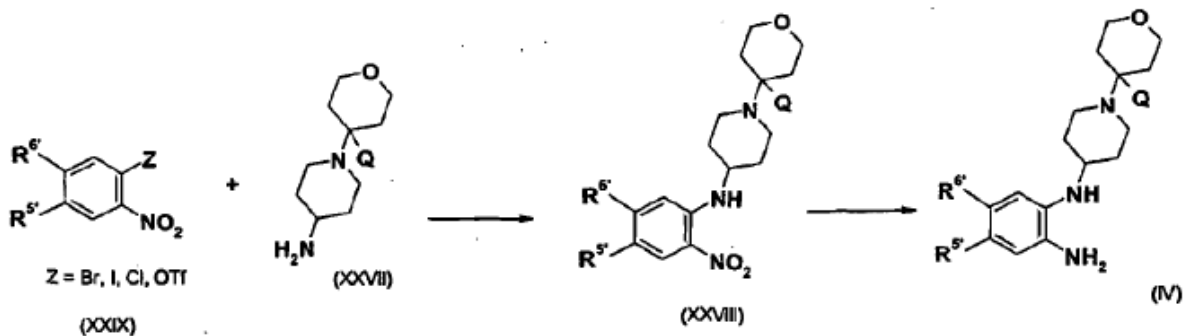
Esquema 8.



20

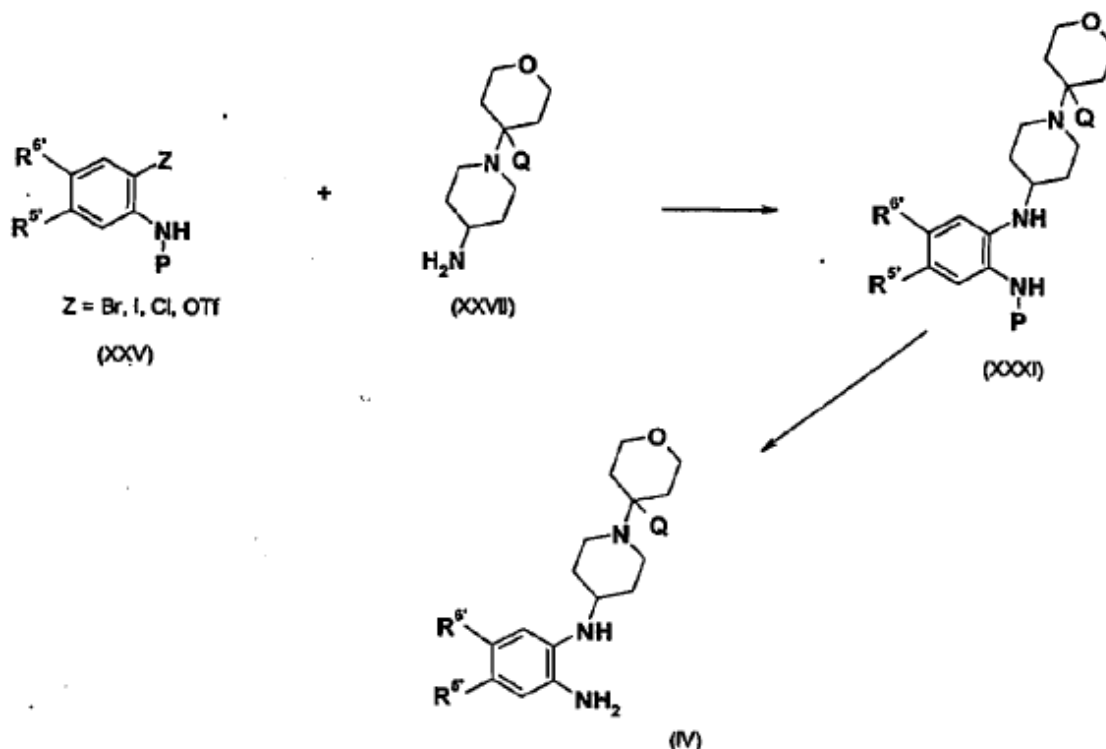
(i) reacción catalizada por metales de la amina (XXVII) con el nitrobenzoceno sustituido por otro (XXIX) para producir el compuesto (XXVIII) en el que R⁵ es un grupo R⁵ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁶ (Esquema 9), y Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, seguido por la mismas reacciones que las ilustradas en el Esquema 8. Los compuestos de fórmula (XXIX) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante metodología estándar.

Esquema 9.



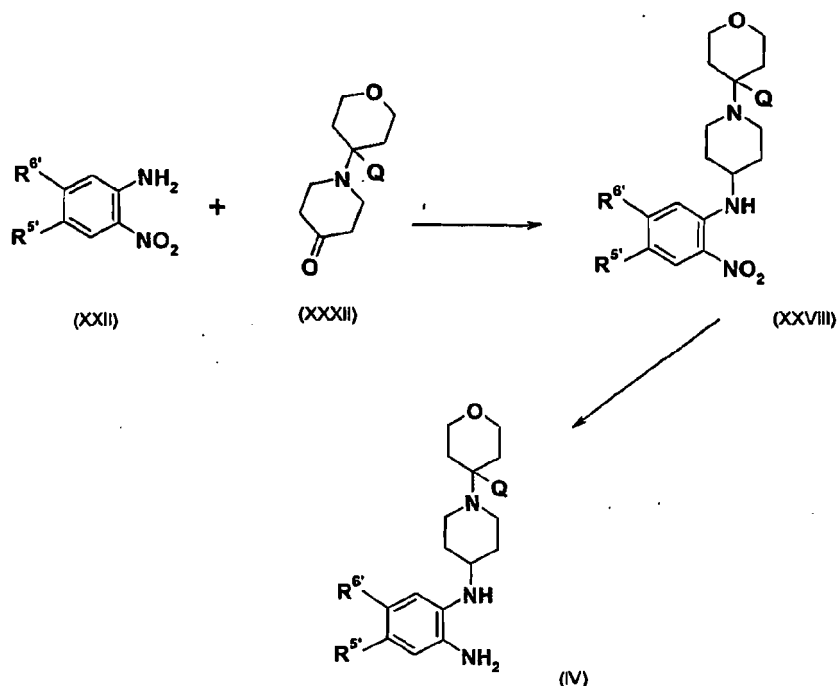
(i) reacción catalizada por metales de la amina (XXVII) con el derivado de anilina protegido (XXV), en el que R⁵ es un grupo R⁵ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y P representa un grupo protector de nitrógeno tal como acetilo, trifluoroacetilo, Boc, ftalimida, para producir el compuesto (XXXI) (Esquema 10) seguido por la desprotección del grupo anilina. Los compuestos de fórmula (XXV) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante metodología estándar.

Esquema 10.



(k) Alquilación reductora de una nitroanilina orto (XXII) con la piperidona (XXXII) en la que R⁵ es un grupo R⁵ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁶, y Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio en dicloroetano para dar el intermediario (XXVIII) (Esquema 11). La reducción del grupo nitro utilizando, por ejemplo, paladio sobre carbono o Níquel Raney produce el intermediario deseado (IV).

Esquema 11.



Los compuestos de fórmula (V) están comercialmente disponibles por ejemplo carbonil diimidazol, fosgeno, solución de fosgeno en tolueno, difosgeno, trifosgeno, cloroformato de fenilo, carbonato de dietilo.

5 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse mediante una variedad de procesos por ejemplo la formación de urea puede lograrse tal como se muestra en el Esquema 12

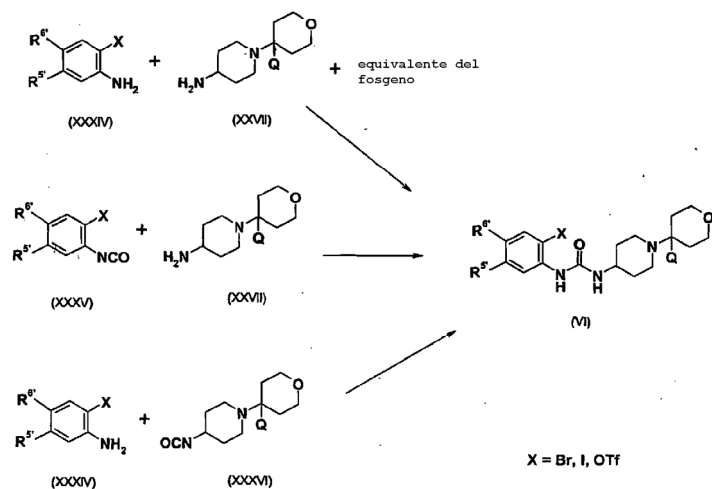
- combinando las dos aminas (XXXIV) y (XXVII) con fosgeno o un equivalente de fosgeno utilizando condiciones estándar. Los equivalentes de fosgenos incluyen carbonil diimidazol, difosgeno, trifosgeno, cloroformato de fenilo

- haciendo reaccionar la amina (XXVII) con el isocianato (XXXV)

10 • haciendo reaccionar la amina (XXXIV) con el isocianato (XXXVI)

Ambos isocianatos (XXXV) y (XXXVI), en los que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pueden prepararse a partir de las aminas correspondientes utilizando metodología estándar para la formación del isocianato.

15 Esquema 12.



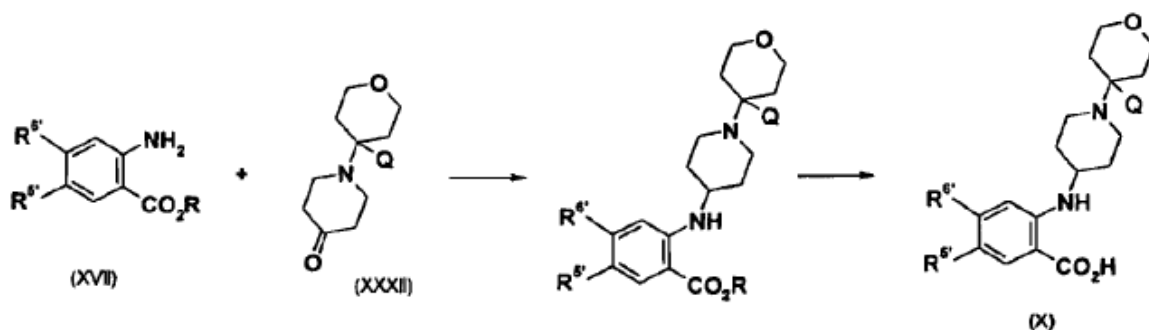
Los catalizadores de paladio y cobre (VII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse según lo que se describe en la literatura (véanse las referencias en el Proceso C).

Los compuestos de fórmula (VIII) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante vías de la literatura conocidas por ejemplo la reducción de un precursor mono o dinitrobenzeno.

- 5 Los compuestos de fórmula (IX) pueden prepararse mediante alquilación reductora de la 3-alcoxicarbonil-4-piperidona con tetrahidropiran-4-ona.

Los compuestos de fórmula (X) en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y R^6 es un grupo R^6 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^6 , y Q es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 13. La alquilación reductora de un ácido antranílico o éster (XVII) con la cetona (XXXII), seguido si corresponde, por la hidrólisis del grupo éster .

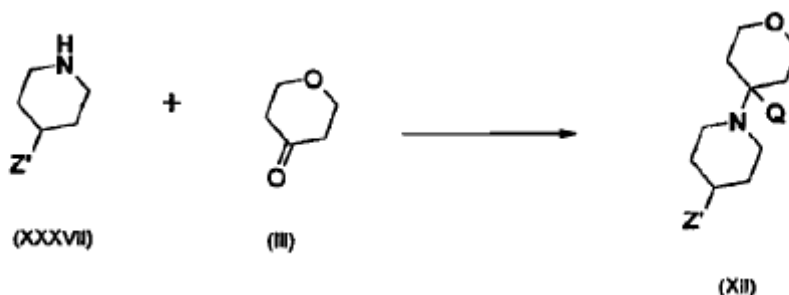
Esquema 13.



- 15 Los compuestos de fórmula (XI) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante los procesos de la literatura.

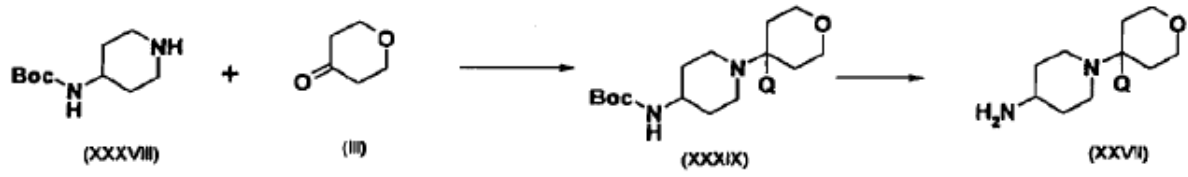
Los compuestos de fórmula (XII) pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema 14, por alquilación reductora de (XXXVII) en el que Z' representa Z o un grupo convertible en Z con la cetona (III), y Q = H. Conversión de un grupo hidroxilo Z' en Z = cloro o bromo puede lograrse utilizando metodología estándar por ejemplo tratamiento con cloruro de tionilo o trifenilfosfina/ tetra bromuro de carbono.

20 Esquema 14.

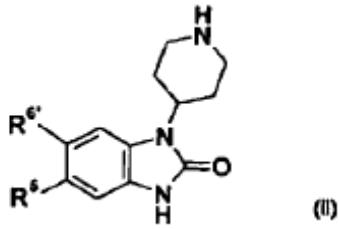


- 25 El compuesto (XXVII) en el que Q = H puede prepararse tal como se muestra en el Esquema 15. La alquilación reductora de la amina comercialmente disponible (XXXVIII) con tetrahidropiran-4-ona (III) utilizando por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio en dicloroetano proporciona el intermediario (XXXIX) que se desprotege utilizando HCl en etanol o ácido trifluoroacético para producir la amina primaria (XXVII).

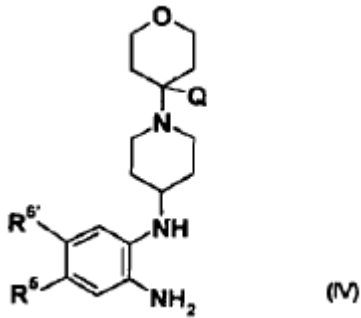
Esquema 15.



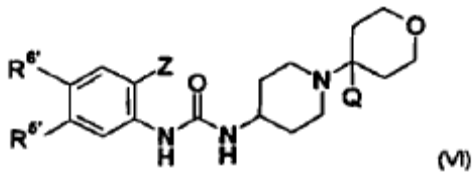
Un compuesto de fórmula (II)



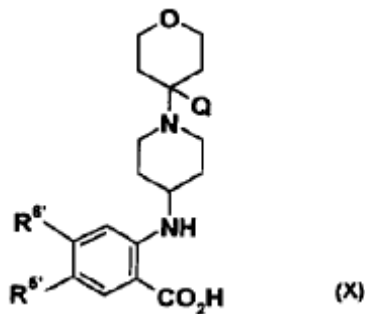
5 un compuesto de fórmula (IV)



Un compuesto de fórmula (VI)



y un compuesto de fórmula (X)



10

también se proporcionan en la que R^5 es un grupo R^5 según lo definido previamente, o un grupo convertible en R^5 y

R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido previamente, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y Z es un grupo saliente, por ejemplo tal como bromo, yodo, cloro o triflato.

Los compuestos (II), (IV), (VI) y (X) son útiles como intermediarios en la síntesis de los compuestos de fórmula (I).

5 Los compuestos de fórmula (I) se espera que sean útiles en el tratamiento de trastornos psicóticos o deterioro cognitivo.

10 Los términos que describen las indicaciones que se usan en la presente memoria se clasifican en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o The International Classification of Diseases, 10^a Edición (ICD10). Los diversos subtipos de los trastornos que se mencionan en la presente memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades que se enumeran a continuación se refieren al código de clasificación del DSM-IV.

15 En el contexto de la presente invención, el término "trastorno psicótico" incluye: Esquizofrenia que incluye los subtipos Tipo paranoide (295.30), Tipo desorganizado (295.10), Tipo catatónico (295.20), Tipo no diferenciado (295.90) y Tipo residual (295.60); Trastorno esquizofreniforme (295.40); Trastorno esquizoafectivo (295.70) que incluye los subtipos Tipo Bipolar y Tipo Depresivo; Trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos Tipo erotomaniaco, Tipo grandioso, Tipo celoso, Tipo persecutorio, Tipo somático, Tipo mixto y Tipo sin especificar; Trastorno psicótico breve (298.8); Trastorno psicótico compartido (297.3); Trastorno psicótico debido a una afección medica general que incluye los subtipos Delirante y Con alucinaciones; Trastorno psicótico inducido por sustancias que incluye los subtipos Delirante (293.81) y Con alucinaciones (293.82); Trastorno psicótico inducido por sustancias que incluye los subtipos Delirante (293.81) y Con alucinaciones (293.82); y Trastorno psicótico sin especificar (298.9).

25 Depresión y trastornos del estado de ánimo que incluyen Episodio depresivo mayor, Episodio maniaco, Episodio mixto y Episodio hipomaniaco; Trastornos depresivos que incluyen Trastorno depresivo mayor, Trastorno distímico (300.4), Trastorno depresivo sin especificar (311); Trastornos bipolares que incluyen Trastorno bipolar I, Trastorno bipolar II (Episodios depresivos mayores recurrentes con Episodios hipomaniacos) (296.89), Trastorno ciclotímico (301.13) y Trastorno bipolar sin especificar (296.80); Otros Trastornos del estado de ánimo que incluyen Trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general (293.83) que incluye los subtipos Con características depresivas, Con episodio tipo depresivo mayor, con características maníacas y con características mixtas), Trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias (que incluye los subtipos con características depresivas, con características maníacas y con características mixtas) y Trastorno del estado de ánimo sin especificar (296.90).

30 Los trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad social, Ataque de pánico; agorafobia, Trastorno de pánico, Agorafobia sin historia de trastorno de pánico (300.22), Fobia específica (300.29, que incluye los subtipos Tipo animal, Tipo entorno natural, Tipo sangre-inyección-lesión, Tipo de situaciones y Otro tipo), Fobia social (Trastorno de ansiedad social, 300.23), Trastorno obsesivo-compulsivo (300.3), Trastorno de estrés postraumático (309.81), Trastorno de estrés agudo (308.3), Trastorno de ansiedad generalizada (300.02), Trastorno de ansiedad debido a una afección médica general (293.84), Trastorno de ansiedad inducido por sustancias, Trastorno de ansiedad in especificar (300.00)

35 Trastornos relacionados con sustancias que incluyen Trastornos por sustancias de abuso tales como Dependencia de sustancias, Avez por sustancias y Abuso de sustancias; Trastornos inducidos por sustancias tales como Intoxicación por sustancias, Abstinencia de sustancias, Delirio inducido por sustancias, Demencia persistente inducida por sustancias, Trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, Trastorno psicótico inducido por sustancias, Trastorno conductual inducido por sustancias, Trastorno de ansiedad inducido por sustancias, Disfunción sexual inducida por sustancias, Trastorno del sueño inducido por sustancias y Trastorno de la percepción persistente por alucinógenos (Flashbacks); Trastornos relacionados con el alcohol tales como Dependencia del alcohol (303.90), Abuso del alcohol (305.00), Intoxicación por alcohol (303.00), Abstinencia del alcohol (291.81), Delirio por intoxicación con alcohol, Delirio por abstinencia del alcohol, Demencia persistente inducida por el alcohol, Trastorno amnésico persistente inducido por el alcohol, Trastorno psicótico inducido por el alcohol, Trastorno conductual inducido por el alcohol, Trastorno de ansiedad inducido por el alcohol, Disfunción sexual inducida por el alcohol, Trastorno del sueño inducido por el alcohol y Trastorno relacionado con el alcohol sin especificar (291.9); Trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias anfetaminoides) tales como Dependencia de anfetaminas (304.40), Abuso de anfetaminas (305.70), Intoxicación por anfetaminas (292.89), Abstinencia de anfetaminas (292.0), Delirio por intoxicación con anfetaminas, Trastorno psicótico inducido por anfetaminas, Trastorno conductual inducido por anfetaminas, Trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, Disfunción sexual inducida por anfetaminas, Trastorno del sueño inducido por anfetaminas y Trastorno relacionado con las anfetaminas sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con la cafeína tales como Intoxicación por cafeína (305.90), Trastorno de ansiedad inducido por la cafeína, Trastorno del sueño inducido por la cafeína y Trastorno relacionado con la cafeína sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con el cánnabis tales como Dependencia del cánnabis (304.30), Abuso del cánnabis (305.20), Intoxicación por cánnabis (292.89), Delirio por intoxicación con cánnabis, Trastorno psicótico inducido por cánnabis, Trastorno de ansiedad inducido por cánnabis y Trastorno relacionado con el cánnabis sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con la cocaína tales como Dependencia de cocaína (304.20), Abuso de

- cocaína (305.60), Intoxicación por cocaína (292.89), Abstinencia de cocaína (292.0), Delirio por intoxicación con cocaína, Trastorno psicótico inducido por cocaína, Trastorno conductual inducido por cocaína, Trastorno de ansiedad inducido por cocaína, Disfunción sexual inducida por cocaína, Trastorno del sueño inducido por cocaína y Trastorno relacionado con la cocaína sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con alucinógenos tales como Dependencia de alucinógenos (304.50), Abuso de alucinógenos (305.30), Intoxicación por alucinógenos (292.89), Trastorno de percepción persistente por alucinógenos (Flashbacks) (292.89), Delirio por intoxicación con alucinógenos, Trastorno psicótico inducido por alucinógenos, Trastorno conductual inducido por alucinógenos, Trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y Trastorno relacionado con los alucinógenos sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con sustancias inhaladas tales como Dependencia de sustancias inhaladas (304.60), Abuso de sustancias inhaladas (305.90), Intoxicación por sustancias inhaladas (292.89), Delirio por intoxicación con sustancias inhaladas, Demencia persistente inducida por sustancias inhaladas, Trastorno psicótico inducido por sustancias inhaladas, Trastorno conductual inducido por sustancias inhaladas, Trastorno de ansiedad inducido por sustancias inhaladas y Trastorno relacionado con sustancias inhaladas sin especificar (292.9) Trastornos relacionados con la nicotina tales como Dependencia de la nicotina (305.1), Abstinencia de la nicotina (292.0) y Trastorno relacionado con la nicotina sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con opioides tales como Dependencia de opioides (304.00), Abuso de opioides (305.50), Intoxicación por opioides (292.89), Abstinencia de opioides (292.0), Delirio por intoxicación con opioides, Trastorno psicótico inducido por opioides, Trastorno conductual inducido por opioides, Disfunción sexual inducida por opioides, Trastorno del sueño inducido por opioides y Trastorno relacionado con opioides sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con fenciclidina (o sustancias tipo fenciclidina) tales como Dependencia de fenciclidina (304.60), Abuso de fenciclidina (305.90), Intoxicación por fenciclidina (292.89), Delirio por intoxicación con fenciclidina, Trastorno psicótico inducido por fenciclidina, Trastorno conductual inducido por fenciclidina, Trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y Trastorno relacionado con fenciclidina sin especificar (292.9); Trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos tales como Dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), Abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), Intoxicación por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), Abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), Delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Trastorno conductual inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Disfunción sexual, inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, Trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos sin especificar (292.9); Trastorno relacionado con sustancias múltiples tales como Dependencia de sustancias múltiples (304.80); y Trastornos relacionados con otras sustancias (o desconocidas) tales como esteroides anabolizantes, sustancias inhaladas de nitrato y óxido nítrico.
- Trastornos del sueño que incluyen trastornos del sueño primarios tales como Disomnias tales como Insomnio primario (307.42), Hipersomnia primaria (307.44), Narcolepsia (347), Trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), Trastorno del sueño del ritmo circadiano (307.45) y Disomnia sin especificar (307.47); Trastornos del sueño primarios tales como Parasomnias tales como Trastorno de pesadillas (307.47), Trastorno de terror en el sueño (307.46), Trastorno de sonambulismo (307.46) y Parasomnia sin especificar (307.47) Trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental tales como Insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) e Hipersomnia relacionada con otro trastorno mental (307.44); Trastorno del sueño debido a una afección médica general, Trastorno del sueño inducido por sustancias que incluye los subtipos Tipo insomnio, Tipo hipersomnia, Tipo parasomnia y Tipo mixto.
- Trastornos de la alimentación tales como Anorexia nerviosa (307.1) que incluyen los subtipos Tipo restrictivo y Tipo atracón/purga; Bulimia nerviosa (307.51) que incluye los subtipos Tipo purgante y Tipo no purgante; Obesidad; Trastorno de alimentación compulsiva; Trastorno de atracón; y Trastorno de la alimentación sin especificar (307.50):
- Trastornos del autismo (299.00), Trastorno de déficit de atención/hiperactividad que incluye los subtipos Trastorno de déficit de atención/hiperactividad de tipo combinado (314.01), Trastorno de déficit de atención/hiperactividad predominantemente de tipo de falta de atención (314.00), Trastorno de déficit de atención/hiperactividad de tipo hiperactivo-impulsivo (314.01) y Trastorno de déficit de atención/hiperactividad sin especificar (314.9); Trastorno hiperkinético; Trastornos de conducta alterada tales como Trastorno de la conducta que incluye los subtipos de tipo de inicio en la infancia (321.81), tipo de inicio en la adolescencia (312.82) y de inicio sin especificar (312.89), Trastorno de oposición desafiante (313.81) y Trastorno de conducta alterada sin especificar; y Trastornos de tics tales como Trastorno de Tourette (307.23). Trastornos de la personalidad que incluyen los subtipos Trastorno de personalidad paranoide (301.0), Trastorno de personalidad esquizoide (301.20), Trastorno de personalidad esquizotípico (301.22), Trastorno de personalidad antisocial (301.7), Trastorno de personalidad límite (301.83), Trastorno de personalidad histriónica (301.50), Trastorno de personalidad narcisista (301.81), Trastorno de personalidad evasiva (301.82), Trastorno de personalidad dependiente (301.6), Trastorno de personalidad obsesiva-compulsiva (301.4) y Trastorno de personalidad sin especificar (301.9), y
- Disfunciones sexuales que incluyen Trastornos del deseo sexual tales como Trastorno del deseo sexual hipoactivo (302.71), y Trastorno de aversión sexual (302.79); trastornos de la excitación sexual tales como Trastorno de excitación sexual femenina (302.72) y Trastorno eréctil masculino (302.72); trastornos orgásmicos tales como Trastorno orgásmico femenino (302.73), Trastorno orgásmico masculino (302.74) y Eyaculación prematura (302.75);

trastorno de dolor sexual tal como Dispareunia (302.76) y Vaginismo (306.51); Disfunción sexual sin especificar (302.70); parafilias tales como Exhibicionismo (302.4), Fetichismo (302.81), Froteurismo (302.89), Pedofilia (302.2), Masoquismo sexual (302.83), Sadismo sexual (302.84), Fetichismo de travestista (302.3), Voyeurismo (302.82) y Parafilia sin especificar (302.9); trastornos de identidad sexual tales como Trastorno de la identidad sexual en los niños (302.6) y Trastorno de identidad sexual en adolescentes o adultos (302.85); y Trastorno sexual sin especificar (302.9).

Los compuestos de fórmula (I) también se espera que sean útiles para potenciar la cognición, incluyendo el tratamiento del deterioro cognitivo por sí mismo como el tratamiento del deterioro de cognición en otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, otros trastornos psiquiátricos y afecciones psicóticas asociadas al deterioro cognitivo.

En el contexto de la presente invención, el término deterioro cognitivo incluye, por ejemplo, deterioro de las funciones cognitivas incluyendo atención, orientación, trastornos de aprendizaje, memoria (es decir trastornos de memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y deterioro de memoria asociado a la edad) y función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado de apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con SIDA u otros estados de demencia tales como demencia Multiinfarct, demencia alcohólica, demencia relacionada con el hipotiroidismo, y demencia asociada a otros trastornos degenerativos tales como atrofia cerebral y esclerosis lateral amiotrófica; otra afección aguda o sub-aguda que puede provocar reducción cognitiva tal como delirio o depresión (estados de pseudodemencia) trauma, trauma cerebral, reducción cognitiva relacionada con la edad, apoplejía, neurodegeneración, estado inducido por fármacos, agentes neurotóxicos, deterioro cognitivo suave, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo relacionada con el autismo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con psicosis, y trastornos cognitivos relacionados con tratamiento post-electroconvulsivo; y trastornos discrínicos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, y disquinesias tardías.

La terapia de la presente invención también puede utilizarse como un potenciador de memoria y/o cognición en seres humanos saludables sin déficit cognitivo y/o de memoria.

En otro aspecto por ello, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria o una sal o solvato del mismo para su uso en terapia.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M1.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria o una sal o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria o una sal o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de deterioro cognitivo.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M1.

En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria o una sal o solvato del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de deterioro cognitivo.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales y solvatos de los mismos también pueden ser apropiados para la combinación con otros principios activos tales como antipsicóticos típicos y atípicos, estabilizadores del ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos para proporcionar una mejora en el tratamiento de trastornos psicóticos.

Las terapias de combinación son, por ejemplo, administradas en forma coadyuvante. Por administración coadyuvante se quiere decir la administración contérmica o se superposición de cada uno de los componentes en forma de composiciones farmacéuticas o dispositivos separados. Este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos es denominado en general por aquello con experiencia en la técnica y en la presente memoria como administración terapéutica coadyuvante; también es conocida como administración terapéutica de adición. Cualquiera y todo régimen de tratamiento en el que un paciente recibe administración terapéutica separada pero contérmica o de superposición de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo están dentro del alcance de la presente invención. En una realización de la administración terapéutica coadyuvante descrita en la presente memoria, un paciente típicamente se estabiliza en una administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un período de tiempo y después recibe la administración del otro componente. Los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos pueden administrarse como tratamiento terapéutico coadyuvante a un paciente que está recibiendo la

administración de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo, pero el alcance de la invención también incluye la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo a pacientes que están recibiendo la administración de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos.

Las terapias de combinación también pueden administrarse en forma simultánea. Por administración en forma simultánea se quiere decir un régimen tratamiento en el que los componente individuales son administrados juntos, en forma de una composición farmacéutica simple o dispositivo que comprende o que contiene ambos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, donde cada uno comprende uno de los componentes, administrados en forma simultánea. Dichas combinaciones de los componente individuales separados para la combinación simultánea pueden proporcionarse en forma de un kit de piezas.

En otro aspecto por ello, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psicótico mediante la administración terapéutica coadyuvante de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos a un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. En otro aspecto, se proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. Se proporcionan compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos para su uso para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psicótico mediante la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico a un paciente que recibe la administración terapéutica de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos. En otro aspecto, se proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos. También se proporciona al menos un agente antipsicótico para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos.

En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psicótico mediante la administración terapéutica simultánea de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos en combinación con al menos un agente antipsicótico. También se proporciona el uso de una combinación de los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. Se proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. También se proporcionan compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos para su uso para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. Además se proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con los compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En otro aspecto, se proporciona un kit de piezas para su uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende los compuestos de fórmula (I) o una sal o solvato de los mismos y una o más otras formas de dosificación donde cada una comprende un agente antipsicótico para la administración terapéutica simultánea.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psicótico mediante la administración terapéutica coadyuvante de un compuesto de la presente invención a un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

En otro aspecto, se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

También se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un

ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

5 Se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para su uso para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

10 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psicótico mediante la administración terapéutica coadyuvante de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo a un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

15 En otro aspecto, se proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

20 Se proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

25 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un trastorno psicótico mediante la administración terapéutica simultánea de un compuesto de la presente invención en combinación con un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

30 Se proporciona el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

35 También se proporciona el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

40 Además se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

45 Se proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

50 Se proporciona un compuesto de la presente invención para su uso para la administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

55 Se proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

Se proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para la administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

Se proporciona un kit de piezas para su uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la presente invención y una o más otras formas de dosificación donde cada una comprende un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en: un estabilizador del ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un

potenciador cognitivo para la administración terapéutica simultánea.

Los ejemplos de fármacos antipsicóticos que pueden ser útiles incluyen, pero no se limitan a: bloqueadores de canales de sodio; antagonistas mixtos del receptor 5HT/dopamina; moduladores de mGluR5 positivo; antagonistas de D3; antagonistas de 5HT6; moduladores de alfa-7 nicotínico; inhibidores de GlyT1 transportador de glicina; agonista parcial D2 / antagonista de D3 /antagonistas de H3; moduladores de AMPA; antagonistas de NK3 tales como osanetant y talnetant; un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida; butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida, y droperidol; fenotiazinas, tales como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina, y acetofenazina; toxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; bencisoxazoles; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; bencisotiazolil-piperazinas; triazina tales como lamotrigina; dibenzoxazepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, tales como molindona; aripirazol; y derivados de los mismos que tienen actividad antipsicótica.

Los ejemplos de marca registradas y proveedores de fármacos antipsicóticos seleccionados que pueden ser apropiados para su uso son los siguientes: clozapina (disponible bajo la marca registrada CLOZARIL®, de Mylan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible bajo la marca registrada ZYPREXA®, de Lilly ; ziprasidona (disponible bajo la marca registrada GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponible bajo la marca registrada RISPERDAL®, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible bajo la marca registrada SEROQUEL®, de AstraZeneca); sertindol (disponible bajo la marca registrada SERLECT®); amisulprida (disponible bajo la marca registrada SOLION®, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponible bajo la marca registrada HALDOL(ID, de Ortho-McNeil); decanoato de haloperidol (disponible bajo la marca registrada HALDOL decanoate®); lactato de haloperidol (disponible bajo la marca registradas HALDOL® y INTENSOL®); clorpromazina (disponible bajo la marca registrada THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK); flufenazina (disponible bajo la marca registrada PROLIXIN®, de Apothecon, Copley, Schering, Teva, y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenazina (disponible bajo la marca registrada PROLIXIN decanoate®); enantato de flufenazina (disponible bajo la marca registrada PROLIXIN®); hidrocloreuro de flufenazina (disponible bajo la marca registrada PROLIXIN®); tiotixeno (disponible bajo la marca registrada NAVANE®; de Pfizer); hidrocloreuro de tiotixeno (disponible bajo la marca registrada NAVANE®); dihidrocloreuro de trifluoperazina (10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponible bajo la marca registrada STELAZINE®, de SmithKline Beckman; perfenazina (disponible bajo la marca registrada TRILAFON®; de Schering); perfenazina y hidrocloreuro de amitriptilina (disponible bajo la marca registrada ETRAFON TRILAFON®); tioridazina (disponible bajo la marca registrada MELLARIL®; de Novartis, Roxane, HiTech, Teva, y Alpha) ; molindona (disponible bajo la marca registrada MOBAN®, de Endo); hidrocloreuro de molindona (disponible bajo la marca registrada MOBAN®); loxapina (disponible bajo la marca registrada LOXITANE®; de Watson); hidrocloreuro de loxapina (disponible bajo la marca registrada LOXITANE®); y succinato de loxapina (disponible bajo la marca registrada LOXITANE®). Además, pueden utilizarse benperidol (Glianimon®), perazina (Taxilan®) o melperona (Eunerpan®).

Otros fármacos antipsicóticos apropiados incluyen promazina (disponible bajo la marca registrada SPARINE®), triflupromazina (disponible bajo la marca registrada VESPRIN®), clorprotixeno (disponible bajo la marca registrada TARACTAN®), droperidol (disponible bajo la marca registrada INAPSINE®), acetofenazina (disponible bajo la marca registrada TINDAL®;), proclorperazina (disponible bajo la marca registrada COMPAZINE®), metotrimpezina (disponible bajo la marca registrada NOZINAN®), pipotiazina (disponible bajo la marca registrada PIPOTRIL®), iloperidona, pimozida y flupentixol.

Los fármacos antipsicóticos detallados más arriba por marca registrada también pueden estar disponibles en otros proveedores bajo una marca registrada diferente.

En otro aspecto, los agentes antipsicóticos apropiados incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona, talnetant y osanetant.

Los estabilizadores del ánimo que pueden utilizarse en terapia incluyen litio, valproato de sodio/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina y tiagabina.

Los fármacos antidepresivos que pueden utilizarse en terapia incluyen antagonistas de serotonina, antagonistas de CRF-1, inhibidor de Cox-2/ antagonistas duales de SSRI; inhibidores de recaptación triple de dopamina/noradrenalina/serotonina; antagonistas de NK1; antagonistas duales de NK1 y NK2; antagonistas duales de NK1/SSRI; antagonistas de NK2; agonistas de serotonina (tales como rauwolscina, yohimbina y metoclopramida); inhibidores de la recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina y sertralina); inhibidores duales de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, reboxetina, duloxetina y milnacipran); inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de la monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, phenelzina y tranilcipromina); antagonistas de 5HT3 (tales como ondansetron y granisetron); y otros (tales como bupropion, aminaptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).

Los ansiolíticos que pueden utilizarse en terapia incluyen antagonistas de V1 b, antagonistas de 5HT7 y benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

5 Los fármacos para efectos secundarios extrapiramidales que pueden utilizarse en terapia incluyen anticolinérgicos (tales como benzotropina, biperiden, prociclidina y trihexifenidil), antihistaminas (tales como diphenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina).

Los potenciadores cognitivos que pueden utilizarse incluyen inhibidores de colinesterasa ejemplares (tales como tacrina, donepezil, rivastigmina y galantamina), antagonistas de H3 y agonista muscarínicos M₁ (tales como cevimelina).

10 En una realización, el ingrediente activo para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención, es un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona o amisulprida.

15 En una realización, el ingrediente activo para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antipsicótico típico, por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, tiflurpromazina, pimozida, droperidol, clorprotixeno, molindona o loxapina.

En otra realización, el ingrediente activo para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un estabilizador del ánimo, por ejemplo litio, vaiproato de sodio/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina o tiagabina.

20 En otra realización, el ingrediente activo para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un antidepresivo, por ejemplo a agonista de serotonina (tal como rauwolscina, yohimbina o metoclopramida); un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina o sertralina); un inhibidores dual de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tal como venlafaxina, reboxetina, duloxetina o milnacipran); inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina o trimipramina); un inhibidor de monoamina oxidasa (tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina o tranilcipromina); u otro (tal como bupropion, aminaptina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona o trazodona).

En otra realización, el ingrediente activo para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención es un ansiolítico, por ejemplo una benzodiazepina tal como alprazolam o lorazepam.

30 Para su uso en la medicina, los compuestos de la presente invención habitualmente se administran como una composición farmacéutica estándar. La presente invención por ello proporciona en otro aspecto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria o una sal o solvato del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento de cualquiera de la afecciones descritas en la presente memoria.

35 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse mediante cualquier método conveniente, por ejemplo por la administración oral, parenteral (por ejemplo intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas consiguientemente se adaptan.

40 Los compuestos de fórmula (I) tal como se describió más arriba en la memoria y sus sales o solvatos que están activos cuando se proporcionan por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas.

Una formulación líquida en general consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal o solvato en un vehículo líquido apropiado por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, conservante, saborizante o agente colorante.

45 Una composición en forma de un comprimido puede prepararse utilizando cualquier vehículo farmacéutico apropiado rutinariamente utilizado para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dicho vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

50 Una composición en forma de una cápsula puede prepararse utilizando procedimientos de encapsulado de rutina. Por ejemplo, los pélets que contienen el ingrediente activo pueden prepararse utilizando vehículo estándar y después verterse en una cápsula de gelatina dura; Alternativamente, una dispersión o suspensión puede prepararse utilizando cualquier vehículo farmacéutico apropiado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y la dispersión o suspensión después se vierte en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal o solvato en un vehículo acuoso estéril o aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinil pirrolidona, lecitina,

aceite de arachis o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede liofilizarse y después reconstituirse con un disolvente apropiado justo previo a la administración.

5 Las composiciones para la administración nasal pueden formularse convenientemente aerosoles, gotas, geles y polvos. La formulaciones de aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y habitualmente están presentes en cantidades simple o de múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tener la forma de cartucho o puede rellenarse para su uso con un dispositivo de atomización. Alternativamente el recipiente sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitario tal como un inhalador nasal de dosis simple o un dispensador de aerosol equipado con una válvula de medición que está prevista para la disposición una vez que los contenidos el recipiente se han acabado. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluorocloro-hidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener forma de un atomizador por bomba.

10 Las composiciones apropiadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, tabletas y pastillas, en las que el ingrediente activo está formulado con un vehículo tal como azúcar y acacia, tragacanto, o gelatina y glicerina.

15 Las composiciones para la administración rectal convenientemente tienen forma de supositorios que contienen una base de supositorio convencional tal como anteca de cacao.

Las composiciones apropiadas para la administración transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches. La composición puede estar en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

20 Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene, por ejemplo, de 1 a 250 mg (y para la administración parenteral contiene, por ejemplo, de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo calculada como base libre.

25 Los compuestos de la invención normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 500 mg, tal como entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, tal como entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo calculada como base libre, siendo el compuesto administrado 1 a 4 veces por día. Los compuestos apropiados se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

30 El componente o componentes del agente antipsicótico utilizado en la terapia coadyuvante también pueden administrarse en sus formas básica o ácida según corresponda o, cuando se apropiado, en forma de una sal u otro derivado. Todos los solvatos y todas las formas físicas alternativas del agente o agentes antipsicóticos o sus sales o derivados tal como se describe en la presente memoria, incluyendo pero sin limitarse formas cristalinas alternativas, forma amorfas y polimorfos, también están dentro del alcance de la presente invención. En el caso del agente o agentes antipsicóticos, las formas y derivados, por ejemplo, son aquellos que están aprobados para la administración terapéutica como monoterapias, incluyendo aquellos mencionados más arriba, pero todas las referencias a los agentes antipsicóticos en la presente memoria incluyen todas las sales u otros derivados de los mismos, y todos los solvatos y formas físicas alternativas de los mismos.

35 Para la administración terapéutica coadyuvante de acuerdo a la invención, los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos y el agente o agentes antipsicóticos o sus sales, derivados o solvatos pueden administrarse cada uno en forma pura, pero cada uno de los componentes, por ejemplo, serán formulados en cualquier composición farmacéuticamente aceptable y efectiva apropiada que proporcione niveles efectivos del respectivo componente en el cuerpo. La elección de la mayoría de las composiciones farmacéuticas apropiadas para cada componente está dentro de la experiencia de la técnica, y puede ser la misma forma o forma diferentes para cada uno de los componentes. Las formulaciones apropiadas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, tabletas, supositorios, polvos reconstituibles, o preparaciones líquidas tales como soluciones parenterales orales o estériles o suspensiones.

40 Para la administración simultánea como composición combinada de los compuestos de fórmula (I) y el agente o agentes antipsicóticos de acuerdo a la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos y el agente o agentes antipsicóticos y sus sales, derivados o solvatos pueden administrarse juntos en forma pura, pero los componentes combinados, por ejemplo, serán formulados en cualquier composición farmacéuticamente aceptable apropiada y efectiva que proporcione niveles efectivos de cada uno de los componentes en el cuerpo. La elección de la mayoría de las composiciones farmacéuticas apropiadas para cada componente combinado está dentro de la experiencia de la técnica,. Las formulaciones apropiadas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, comprimidos sublinguales, composiciones bucales, cápsulas, polvos, gránulos, tabletas, supositorios, polvos reconstituibles, o preparaciones líquidas tales como soluciones parenterales orales o estériles o suspensiones.

55 A fin de obtener consistencia de la administración coadyuvante, las composiciones de cada uno de los componentes, o de la combinación de los componentes están, por ejemplo, en forma de una dosis unitaria.

El término "tratamiento" incluye profilaxis, donde esto es apropiado para las afecciones relevante.

Métodos de ensayo biológico

Experimentos FLIPR en el receptor M₁ para determinar la potencia agonista/antagonista

5 Los compuestos de la invención se caracterizaron en un ensayo funcional para determinar u capacidad de activar el mecanismo de calcio intracelular en células CHO con "expresión estable de los receptores muscarínicos humanos utilizando tecnología FLIPR (Lector de placa de imágenes fluorométrico). En resumen, la células CHO-M1 se colocaron en placas (20,000/pocillo) y se dejó que crezcan durante toda la noche a 37 grados. El medio se eliminó y se añadieron 30ul del tampón de carga que contenía tintura 3 de calcio FLIPR (Molecular Devices Co., Sunnyvale, CA) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Después de la incubación a 37 grados durante 45-60 minutos, se añadieron 10ul del tampón del ensayo que contenía los compuestos del ensayo a cada pocillo en el instrumento FLIPR. La respuesta al calcio se monitoreó para determinar el agonismo. Las placas después se incubaron durante otros 10-15 minutos ante de añadir 10uñ del tampón del ensayo que contenía acetilcolina como estimulación agonista. La respuesta al calcio después se monitoreó nuevamente para determinar el antagonismo de los compuesto a la acetilcolina. Las curva de respuesta-concentración del agonismo y antagonismo en los receptores M₁ se realizó para cada compuesto. Los resultados se importaron en la colección de análisis de datos ActivityBase (ID Business Solution Inc., Parsippany, NJ) donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los pEC₅₀/pIC₅₀ resultantes.

Experimentos FLIPR en el receptor M₁ para determinar la actividad intrínseca agonista

20 Para determinar las actividades intrínsecas de los compuestos agonistas de M₁, los compuestos de la invención se caracterizaron en experimentos FLIPR en células U2OS con la expresión transitoria de los receptores muscarínicos humanos de M₁. En resumen, la células U2OS se transdujeron con el virus BacMam M₁ (#) en la suspensión celular 2x10⁵/ml con la relación de virus/célula del 0,1% (v/v). La relación de virus y célula se determinó en experimentos separados por la titulación funcional que era más apropiada para medir las actividades intrínsecas de los agonistas parciales. Después de mezclar con el virus en suspensión, las células después se colocaron en placas (10,000/pocillo) y se dejó que crezcan durante toda la noche a 37 grados. El experimento FLIPR después se llevó a cabo el día siguiente utilizando el mismo protocolo según lo que se describe más arriba para las células CHO-M1. Los resultados se importaron en la colección de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los valores pEC₅₀ resultantes. La actividades intrínsecas de los compuesto agonista se calcularon como porcentaje de la respuesta máxima de FLIPR inducida por la acetilcolina añadida como control en las mismas placas de compuesto , y se convirtió en una fracción entre 0 y 1.

25 #: Ames, R S; Fornwald, J A; Nuthulaganti, P; Trill, J J; Foley, J J; Buckley, P T; Kost, T A; Wu, Z y Romanos, M A. (2004) Use of BacMam recombinant baculoviruses to support G protein-coupled receptor drug discovery. Receptors and Channels 10 (3-4): 99-109

35 Los compuestos ejemplificado tienen un valor pEC₅₀ > 6,0 en el receptor muscarínico M₁, y actividad intrínseca > 0,5.

Experimentos FLIPR en el receptor M₂₋₅ para determinar la efectividad del subtipo del receptor

40 Para determinar la selectividad de los compuestos de la invención contra otros subtipos de receptores muscarínicos, los compuestos se caracterizaron en experimentos FLIPR en células CHO con la expresión estable de los receptores muscarínicos humanos, M₂, M₃, M₄ o M₅. En el caso de los receptores M₂ y M₄, G₀₅ de la proteína G química también se co-expresó para acoplar los receptores al mecanismo de señalización de calcio. En resumen, la células se colocaron en placas (20,000/pocillo) y se dejó que crezcan durante toda la noche a 37 grados. El experimento FLIPR después se llevó a cabo el siguiente día utilizando el mismo protocolo según lo que se describe más arriba para las células CHO-M1. Los resultados se importaron en la colección de análisis de datos ActivityBase donde las curvas se analizaron por ajuste de curva no lineal y se calcularon los valores pEC₅₀/pIC₅₀ resultantes.

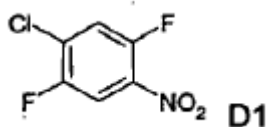
45 Los compuestos ejemplificados son electivos para el receptor M₁ sobre los receptores M₂, M₃, M₄ y M₅, con efectividad típica (relación de pEC₅₀'s) de >10 veces, y en cierto casos ≥ 100 veces.

La invención además está ilustrada por los siguientes ejemplos no restrictivos.

MDAP se refiere a purificación automática dirigida a la masa utilizando cromatografía de fase inversa en fase estacionaria C₇₈ eluida con acetonitrilo/agua/ácido fórmico al 0,1%.

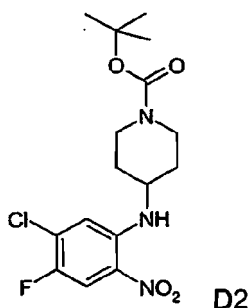
50 SCX se refiere a una reina de intercambio iónico de ácido sulfónico suministrada por Varian.

Todas las reacciones se realizaron bajo argón o pueden realizarse bajo argón, a menos que se establezca lo contrario (por ejemplo reacciones por hidrogenación).

Descripción 1. 1-cloro-2,5-difluoro-4-nitrobenzenceno (D1).

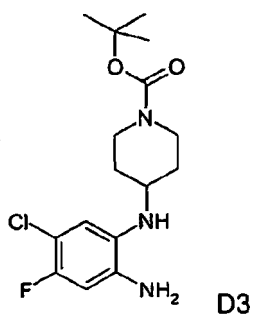
5 2-cloro-1,4-difluorobenceno (1,34 mmol, 200 mg) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (1,7 ml) y se enfrió hasta 0 °C; se añadió KNO₃ (1equivalente, 1,34 mmol, 135 mg) en un lote y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla cruda se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo (2x); los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título que se purificó por cromatografía (EtOAc n-hexano) para producir el producto del título, 228 mg, 88%, aceite volátil al vacío elevado.

¹HRMN δ (DMSO, 400 MHz) 8,168(1 H, dd), 8,404(1H, dd)

Descripción 2. 4-[(5-cloro-4-fluoro-2-nitrofenil)amino]-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2).

10 1-cloro-2,5-difluoro-4-nitrobenzenceno (D1) (1,18 mmol, 228 mg) se disolvió en dimetilformamida seca (2 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1equivalente, 1,18 mmol, 0,209 ml), 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 equivalente, 1,18 mmol, 236 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50°C durante toda la noche. La mezcla cruda después se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (150 ml); la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x); alternativamente los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua (2x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 340 mg, 80%, sólido naranja brillante, M⁺ - H = 372.

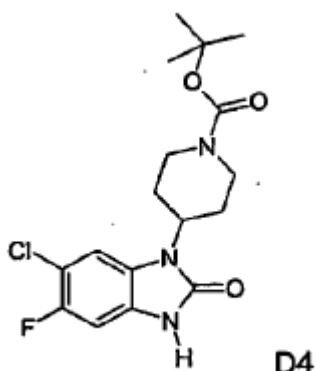
15

Descripción 3 4-[(2-amino-5-cloro-4-fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3).

20 4-[(5-cloro-4-fluoro-2-nitrofenil)amino]-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D2) (0,91 mmol, 340 mg) se disolvió en etanol (20 ml) y una suspensión acuosa de Níquel Raney (1ml) se añadió a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 40°C y se añadió hidrazina monohidratada (15 equivalentes, 13,7 mmol, 0,424 ml) durante 20 minutos a 40 °C. La mezcla de la reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, que se purificó por cromatografía, conversión completa, 312 mg, M⁺ - H = 342.

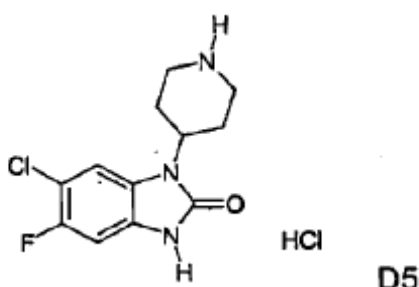
25

Descripción 4. 4-(6-cloro-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4).



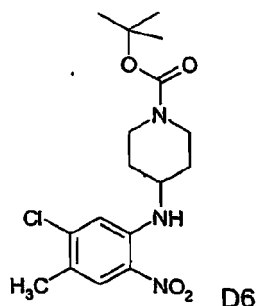
5 4-[(2-amino-5-cloro-4-fluorofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D3) (0,87 mmol, 300 mg) se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano y carbonildiimidazol (1,1'-(oxometanodil)bis-1H-imidazol) (3 equivalentes, 2,6 mmol, 440 mg) se añadió a temperatura ambiente; la mezcla se sometió a reflujo a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó THF y se diluyó en acetato de etilo/H₂O/NaHCO₃ (solución saturada); las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x); las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y NaHCO₃ (solución saturada), las mismas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía (metanol-NH₃-diclorometano) para producir el compuesto del título, 170mg , 53%, M⁺ - H = 368.

10 **Descripción 5. Hidrocloruro de 6-cloro-5-fluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D5)**



15 4-(6-cloro-5-fluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D4) (0,460 mmol, 170 mg) se disolvió en diclorometanodietil éter, y se añadió HCl (5 ml de una solución 4M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, sal de mono hidrocloruro, conversión completa, M⁺+H=270.

Descripción 6. 4-[(5-cloro-4-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletil (D6).

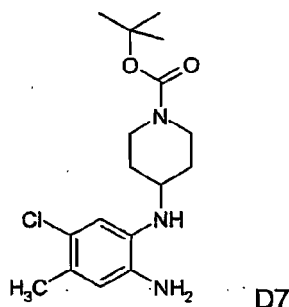


20 1,5-dicloro-2-metil-4-nitrobenceno (2,42 mmol, 500 mg) se disolvió en dimetilformamida seca (5 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1equivalente, 2,42 mmol, 0,413 ml), 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 equivalente, 2,42 mmol, 484 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla cruda después se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua; la solución acuosa se extrajo con

acetato de etilo (3x); alternativamente los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía (acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título, 98 mg, 11%, sólido naranja brillante.

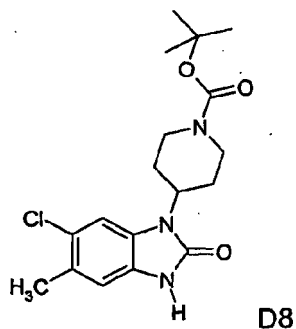
- 5 ¹HRMN δ (DMSO, 400 MHz) 1,407(11H, s), 1,945 (2H, dd ancho), 2,243 (3H, s), 2,950 (2H, s ancha), 3,888 (3H, d ancha), 7,291 (11-1, s), 7,810 (1H, d), 8,071 (1H, s).

Descripción 7. 4-[(2-amino-5-cloro-4-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D7).



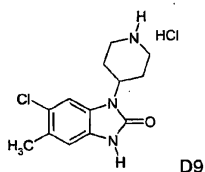
- 10 4-[(5-cloro-4-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D6) (0,270 mmol, 100 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y se añadió una suspensión acuosa de Níquel Raney (0,3 ml) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 40-50 °C y se añadió hidrazina monohidratada (15 equivalentes, 4 mmol, 0,14 ml) durante 20-30 minutos; la mezcla de la reacción después se calentó a 40 °C durante 10 minutos extra y después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para producir el producto crudo.
- 15 Producto crudo posteriormente se purificó por cromatografía (acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título, 80 mg, 88%, M⁺ - Boc = 240.

Descripción 8 4-(6-cloro-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D8).



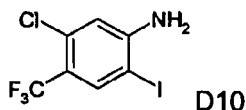
- 20 4-[(2-amino-5-cloro-4-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D7) (0,292 mmol, 100 mg) se disolvió en 10 ml de diclorometano y se añadieron una solución al 20% en tolueno de fosgeno (1,05 equivalente, 150 microlitros) seguido por trietilamina (2,1 equivalentes, 85 microlitros) a 0 °C; la mezcla de la reacción después se agitó a 0 °C durante 30 minutos y posteriormente se desactivó con ácido cítrico (solución acuosa al 10%). La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano, las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (1x); las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía (acetato de etilo-hexano) para producir el compuesto del título, 50 mg, 50%, M⁺ - H = 364.

Descripción 9. Hidrocloruro de 6-cloro-5-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D9).



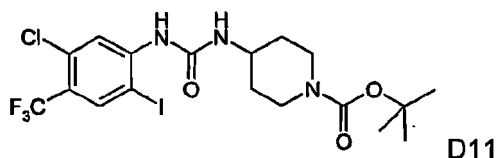
4-(6-cloro-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D8) (0,270 mmol, 100 mg) se trató con 8 ml de HCl (solución 4M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, sal de mono hidrocloreto, 60 mg, 90%, $M^+ + H = 266$.

5 **Descripción 10. 5-cloro-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (D10).**



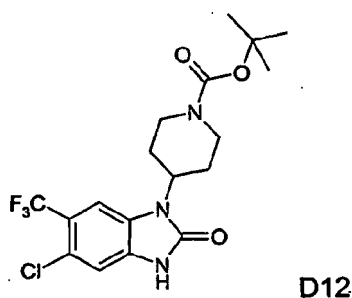
Se añadió monoclورو de yodo (1,5 g) en una porción a una mezcla de 3-cloro-4-trifluorometilaniolina (1,7 g), acetato de sodio trihidratado (2,2 g), y ácido acético (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se añadió bicarbonato de sodio acuoso / sulfito de sodio y la mezcla se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo - hexano) para producir el compuesto del título, 2,2 g.

10 **Descripción 11. 4-[[[5-cloro-2-yodo-4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D11).**



5-cloro-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina D10 (7,7 mmol, 2,2 g), carbonato de bis(triclorometilo) (0,35 equivalente, 2,7 mmol, 800 mg) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó hasta 100 °C durante 15 minutos; la mezcla después se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para producir 1-cloro-4-yodo-5-isocianato-2-(trifluorometil)benceno que se disolvió en diclorometano (10 ml) y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2 equivalente, 11,4 mmol, 2,28 g) se añadió a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente posteriormente se evaporó y el crudo obtenido se purificó por cromatografía (acetato de etilo-n-hexano) para producir el compuesto del título, 1,46 g, 46%, $M^+ - H = 546$.

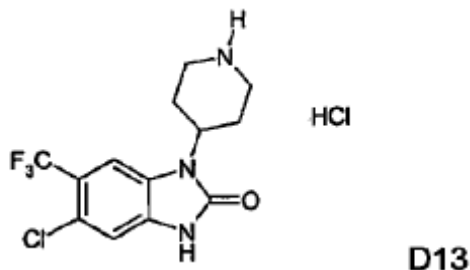
15 **Descripción 12. 4-[5-cloro-2-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12).**



Bajo una atmósfera de argón, 1,4-dioxano seco (5 ml), dihidrocloreto de paladio 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (10% mol, 0,268 mmol, 220 mg), Na BuO (2 equivalentes, 5,36 mmol, 520 mg) se mezclaron juntos y se sometieron a sonicación a temperatura ambiente durante 10 minutos; 4-[[[5-cloro-2-yodo-4-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo D11 (2,68 mmol, 1,5 g) después se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se desactivó con NH_4Cl (solución saturada) y la solución acuosa obtenida se extrajo con acetato de etilo; los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía (metanol- NH_3 -diclorometano) para

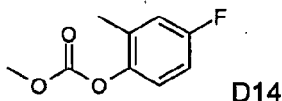
producir el compuesto del título, 115 mg, 10%, $M^+ - H = 418$.

Descripción 13. Hidrocloruro de 5-cloro-1-(4-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D13).



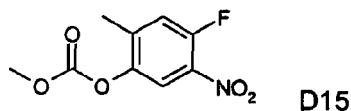
- 5 4-[5-cloro-2-oxo-6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo D12 (0,27 mmol, 115 mg) se trató con HCl (315 microlitros de una solución 4M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, sal de mono hidrocloruro, 82 mg, 96%, $M^+ + H = 320$.

10 **Descripción 14. Carbonato de 4-fluoro-2-metilfenil metil (D14).**

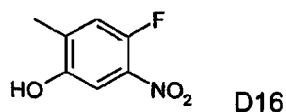


- 15 4-fluoro-2-metilfenol (4 mmol, 504 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) bajo argón se trató a 0°C con piridina (8,8 mmol, 700 mg, 2,2 equivalentes) después cloroformato de metilo (4,4 mmol, 415 mg, 1,1 equivalentes). La mezcla se permitió que se caliente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La misma después se concentró y se disolvió en diclorometano (10 ml), y se añadieron piridina (8,8 mmol, 700 mg, 2,2 q) después cloroformato de metilo (4,4 mmol, 415 mg, 1,1 equivalente) nuevamente y se permitió que reaccione durante 30 minutos. Después se añadió dioxano (3 ml) para ayudar a la solubilidad, después piridina (8,8 mmol, 700 mg, 2,2 equivalentes) y cloroformato de metilo (4,4 mmol, 415 mg, 1,1 equivalente) nuevamente 3 veces. LC/MS realmente mostró la evolución en la conversión del material inicial después de cada adición, pero también esa reacción se interrumpió 5
- 20 minuto más tarde. La conversión lograda fue 85% (UV). La mezcla se concentró bajo presión reducida, se disolvió en diclorometano, se lavó con solución acuosa HCl 1M después solución acuosa de Na_2CO_3 al 10%. Los extracto orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite (2,5 mmol, 468 mg, 64% de rendimiento). $M+H = 185,08$

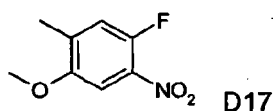
25 **Descripción 15. 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil metil carbonate (D15).**



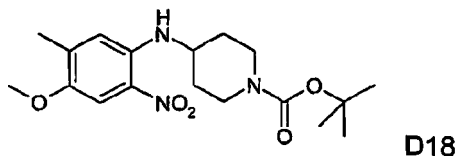
- 30 Carbonato de 4-fluoro-2-metilfenil metil (D14) (2,5 mmol, 468 mg) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado bajo argón y se enfrió hasta 0°C. Después se añadió KNO_3 (2,5 mmol, 253 mg, 1 equivalente) cuidadosamente manteniendo al mismo tiempo la temperatura alrededor de 0°C. La mezcla después se permitió que se agite durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente, después se vertió en hielo cuidadosamente y se extrajo con éter dos veces. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (2,36 mmol, 540 mg, 94% de rendimiento). 1H RMN δ ($CDCl_3$) 7,92 (1H, d), 7,18 (1H, d), 3,95 (3H, s), 2,33 (3H, s)

Descripción 16. 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenol (D16).

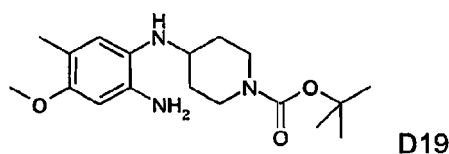
5 Carbonato de 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil metil (D15) (2,36 mmol, 540 mg) se trató bajo argón con 6 ml de una solución 2M de amoníaco en metanol (12 mmol NH₃, 5 equivalentes) y se permitió que se agite durante 1,5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía (0-25% acetato de etilo/ éter de petróleo) para dar el compuesto del título sólido amarillo brillante (1,7 mmol, 290 mg, 72% de rendimiento). M-H = 170,12, Rt 2,34 minutos, ¹H RMN δ (CDCl₃) 7,48 (1H, d), 7,06 (1H, d), 5,15 (1H, s), 2,32 (3H, s)

Descripción 17. 1-fluoro-5-metil-4-metoxi-2-nitrobenceno (D17).

10 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenol (D16) (0,85 mmol, 145 mg) en dimetilformamida (5 ml) bajo argón se trató con K₂CO₃ (0,85 mmol, 117 mg, 1 equivalente) después yoduro de metilo (1,7 mmol, 242 mg, 2 equivalentes). La mezcla se permitió que se agite a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se concentró bajo presión reducida, se trató con solución acuosa de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (0,79 mmol, 146 mg, 93% de rendimiento). Rt = 2,84 minutos

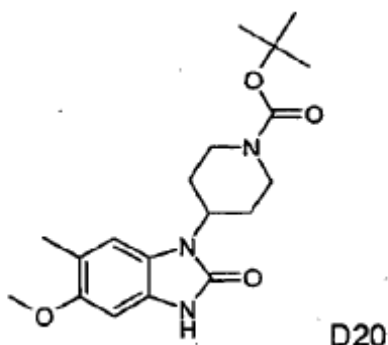
Descripción 18. 4-[[5-metil-4-metoxi-2-nitrofenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D18).

20 1-fluoro-5-metil-4-metoxi-2-nitrobenceno (D17) (0,79 mmol, 146 mg) se trató bajo argón a temperatura ambiente con 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,8 mmol, 160 mg, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (0,8 mmol, 103 mg, 1 equivalente) después se agitó a 75 °C durante toda la noche. No se observó la finalización, y la mezcla se calentó a temperatura más alta, se añadieron nuevamente 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,8 mmol, 160 mg, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (0,8 mmol, 103 mg, 1 equivalente) y se permitió que reaccione durante toda la noche a 100 °C. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se trató con solución acuosa de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron bajo presión reducida y se sometieron a cromatografía (0-50% acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un residuo naranja (0,33 mmol, 120 mg, 42% de rendimiento). M+H = 310,1, fragmento principal (la molécula ha perdido su grupo terc-butilo)

Descripción 19. 4-[[2-amino-5-metil-4-metoxi-fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D19).

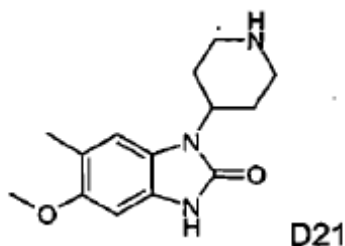
30 El compuesto del título se preparó a partir de D18 en forma similar que 4-[[2-amino-4-fluoro-5-metilfenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletil (D28), y se obtuvo 0,32 mmol (108 mg) del producto, con 97% de rendimiento. M+H = 336,18

Descripción 20 4-[6-metil-5-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D20).



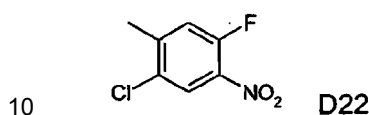
El compuesto del título se preparó a partir de D19 en forma similar que 4-(5-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-1-il)-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29), y se obtuvo 0,39 mmol (140 mg) del producto. M-H = 360,3

5 **Descripción 21** . 6-metil-5-metoxi-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D21).



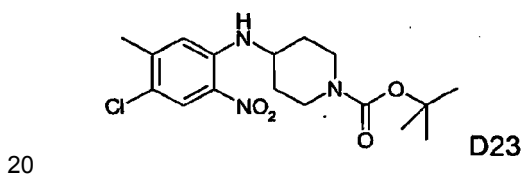
El compuesto del título se preparó a partir de D20 en forma similar que 5-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D30), y se obtuvo 0,35 mmol (92 mg) del producto con 90% de rendimiento. M+H = 262,04

Descripción 22. 1-cloro-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno (D22).



10 1-cloro-4-fluoro-2-metilbenceno (10 mmol, 1,44 g) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado bajo argón y se enfrió hasta 0°C. Después se añadió KNO₃ (10 mmol, 1,01 g, 1 equivalente) cuidadosamente manteniendo al mismo tiempo la temperatura alrededor de 0°C. La mezcla después se permitió que se agite durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente, después se vertió en hielo cuidadosamente y se extrajo con éter dos veces.
 15 Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar un aceite (9,1 mmol, 1,73 g, 91% de rendimiento), que se sometió a cromatografía (0-25% acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un aceite transparente (7 mmol, 1,3 g, 70% de rendimiento total). ¹H RMN δ (CDCl₃) 8,09 (1H, d), 7,19 (1H, d), 2,46 (3H, s)

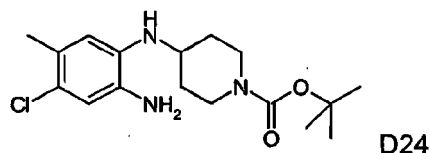
Descripción 23. 4-[(4-cloro-5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D23).



20 1-cloro-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno (D22) (1,5 mmol, 284 mg) en dimetilformamida (5ml) se trató bajo argón a temperatura ambiente con 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,5 mmol, 300,5 mg, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (1,5 mmol, 194 mg, 1 equivalente) después se agitó a 75° C durante toda la noche. La mezcla se

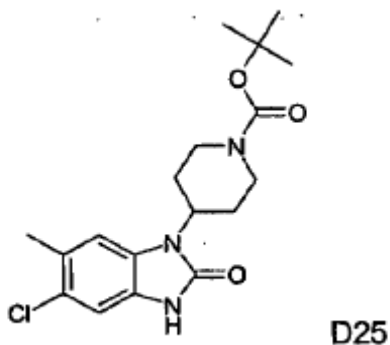
concentró bajo presión reducida, se trató con solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido naranja transparente (1,46 mmol, 539 mg, 97% de rendimiento). M-H = 368,16

5 **Descripción 24 4-[(2-amino-4-cloro-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D24).**



El compuesto del título se preparó a partir de (D23) en forma similar que 4-[(2-amino-4-fluoro-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28), y 1,43 mmol (484 mg) del producto se obtuvo, con 98% de rendimiento. M+H = 340,14

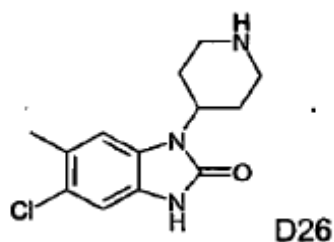
10 **Descripción 25. 4-(5-cloro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D25).**



El compuesto del título se preparó a partir de D24 en forma similar que 4-(5-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29), y 0,89 mmol (324 mg) del producto se obtuvo, con 62% de rendimiento. M-H = 364,3

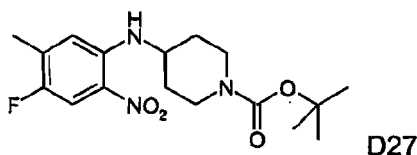
15

Descripción 26. 5-cloro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D26).

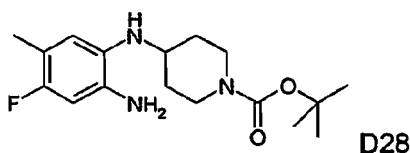


El compuesto del título se preparó a partir de D25 en forma similar que 5-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D30), y 0,98 mmol (260 mg) del producto se obtuvo, con 100% de rendimiento. M+H = 266,2

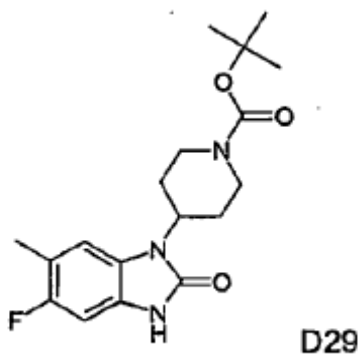
20

Descripción 27. 4-[(4-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D27).

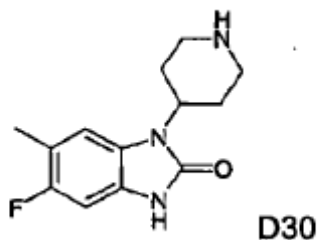
5 1,4-difluoro-2-metil-5-nitrobenceno (1,5 mol, 260 mg) en dimetilformamida (10 ml) se trató bajo argón a temperatura ambiente con 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,5 mmol, 300,5 mg, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (1,5 mmol, 260 µl, 1 equivalente) después se agitó a 70 (→80) °C durante 38 horas. La mezcla se concentró al vacío, se trató con agua y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar un residuo rojo-marrón que se sometió a cromatografía (0-25% acetato de etilo/éter de petróleo 6 CV) para dar el compuesto del título como un sólido rojo (0,96 mmol, 340 mg, 64% de rendimiento). M+H = 298,07, fragmento principal (la molécula ha perdido su grupo terc-butilo)

Descripción 28. 4-[(2-amino-4-fluoro-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28).

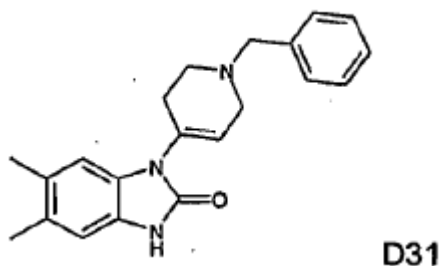
10 4-[(4-fluoro-5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D27) (0,96 mmol, 340 mg) en etanol (20 ml) se trató bajo argón a temperatura ambiente con Níquel Raney (suspensión, 50% en agua, 0,5 ml) después en gotas con hidrazina hidratada (9,6 mmol, 10 equivalentes) en etanol durante 15 minutos. La mezcla se calentó a 45°C durante 50 minutos. El Níquel Raney se filtró y se lavó con etanol. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,88 mmol, 284 mg, 92% de rendimiento). M+H = 324,16

Descripción 29. 4-(5-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29).

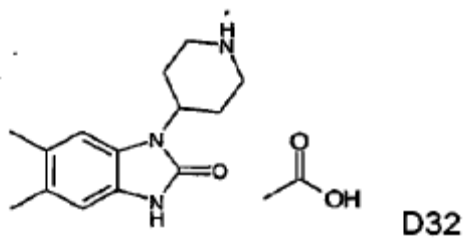
20 4-[(2-amino-4-fluoro-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28) (0,88 mmol, 284 mg) en tetrahidrofurano (30 ml) se trató con N,N'-carbonildiimidazol (0,88 mmol, 141 mg, 1 equivalente) bajo argón a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción después se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF (5ml) y se agitó durante 3 horas después se calentó a 45°C durante 45 minutos, después se añadió N,N'-carbonildiimidazol (0,44 mmol, 70 mg, 0,5 equivalente) y se permitió que reaccione durante 40 minutos. La mezcla se concentró, se dividió entre solución acuosa de Na₂CO₃ al 10% y acetato de etilo. Los extracto orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se sometieron a cromatografía (EtOAc/ éter de petróleo) para dar el compuesto del título (0,68 mmol, 239 mg, 77% de rendimiento). M-H = 348,3

Descripción 30 5-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D30).

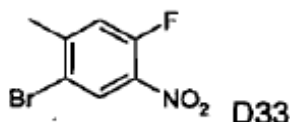
5 4-(5-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidina-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D29) (0,68 mmol, 239 mg) en diclorometano (5 ml) se trató bajo argón a temperatura ambiente con ácido trifluoroacético (1 ml) y se permitió que se agite durante 1 hora. La mezcla se concentró, se trató con solución acuosa de Na₂CO₃ al 10%, se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,64 mmol, 160 mg, 94% de rendimiento). M+H = 250,2

Descripción 31. 5,6-dimetil-1-[1-(fenilmetil)-1,2,3, 6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D31).

10 4,5-dimetil-1,2-bencendiamina (3 mmol, 408,6 mg) y 4-oxo-1-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxilato de etilo (3 mmol, 784 mg, 1 equivalente) se disolvieron en xileno (20 ml) y se calentaron bajo argón bajo reflujo durante 8 horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo que contenía una traza de metanol para dar el compuesto del título como cristales blancos (1,39 mmol, 463 mg, 46% de rendimiento). M+H = 334,3

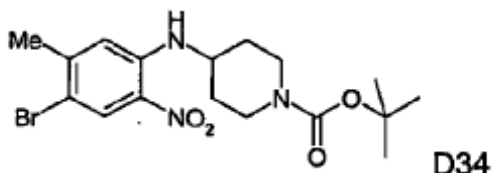
15 Descripción 32. 5,6-dimetil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona - sal con ácido acético (D32).

20 5,6-dimetil-1-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D31) (0,6 mmol, 200 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y ácido acético (2 ml), después se añadió Pd/carbón (50 mg) bajo argón y la mezcla se agitó bajo 50PSI de hidrógeno durante 24 horas a temperatura ambiente. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como la sal de acetato (330 mg).

Descripción 33. 1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno (D33).

5 1-bromo-4-fluoro-2-metilbenceno (10 mmol, 1,89 g) se disolvió en H₂SO₄ concentrado (sp. gr 1,18) (10 ml) bajo argón y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió KNO₃ (10 mmol, 1,01 g) en porciones, manteniendo la temperatura alrededor de 0 °C. La mezcla después se permitió que se agite a entre 0°C y 20°C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en hielo y el producto se extrajo con éter (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto como un aceite (9,4 mmol, 2,2 g, 94%)

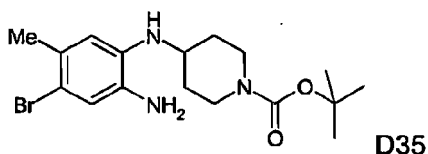
¹H RMN: 400 MHz; CDCl₃: 6 3,5 (1H, s, 2-CH₃); 10,7 (1H, d, J=12 Hz, 3-H); 11,75 (2H, d, J=9 Hz, 6-H)

Descripción 34. 1,1-dimetiletil-4-[(4-bromo-5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (D34).

10 Una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-5-nitrobenceno (D33) (3 mmol, 702 mg) en dimetilformamida seca (20 ml) se trató con 1-Boc-4-piperidinamina (3 mmol, 601 mg, 1equivalente) y diisopropiletilamina (3 mmol, 520 µl, 1 equivalente), y la mezcla se agitó bajo argón y se calentó hasta 80 °C durante 17 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió agua y el producto se extrajo utilizando acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto como un sólido naranja (2,3 mmol, 0,95 g, 77%).

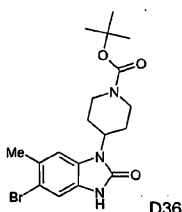
15

MH⁺=360,1

Descripción 35. 1,1-dimetiletil-4-[(2-amino-4-bromo-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (D35).

20 1,1-dimetiletil-4-[(4-bromo-5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (D34) (2,3 mmol, 0,95 g) se disolvió en etanol (40 ml) y se añadió Níquel Raney (suspensión acuosa al 50%, 5 ml). Una solución de hidrazina hidratada (23 mmol, 1,15 ml, 10 equivalentes) se añadió en gotas a la mezcla agitada durante 10 minutos. La mezcla después se calentó hasta 45 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con etanol y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto como un aceite marrón (2,1 mmol, 0,82 g, 92%).

25 MH⁺=386,2

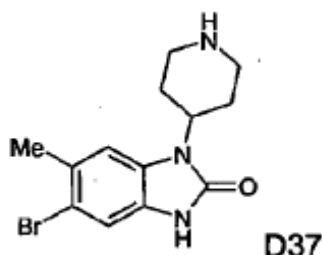
Descripción 36. 4-(5-bromo-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-1-il)-1 -piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D36).

1,1-dimetiletil-4-[(2-amino-4-bromo-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato (D35) (2,1 mmol, 0,82 g) se disolvió en

5 tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadió N,N'-carbonildiimidazol (3,45 mmol, 553 mg, 1,5 equivalentes) y la mezcla se calentó hasta 50°C durante 17 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió Na₂CO₃ acuoso (10%, 80ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía, eluyendo con 5% a 60% de acetato de etilo en éter de petróleo 60-80 (5 CVs), para producir el producto como un sólido amarillo (1,32 mmol, 541 mg, 57%)

MH⁺=412,1

Descripción 37. 5-bromo-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D37).

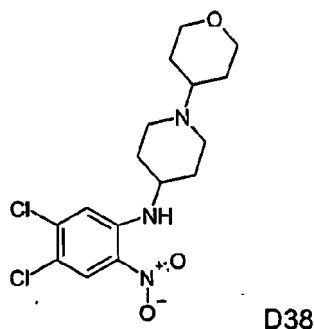


10 4-(5-bromo-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D36) (1,32mmol, 541 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión reducida, se añadió Na₂CO₃ (solución acuosa al 10%) y el producto se extrajo con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto como un sólido amarillo (1,16 mmol, 359 mg, 88%)

15

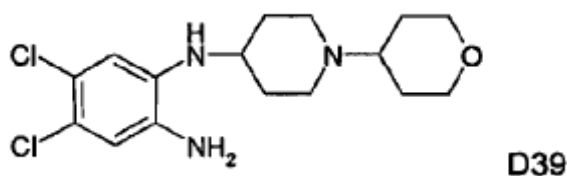
MH⁺=311,99, 309,99

Descripción 38.N-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D38).



20 4,5-dicloro-2-fluoronitrobenzenceno (315 mg) se disolvió en dimetilformamida seca (10 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (0,85 ml), y dihidrocloruro de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D40) (450 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título, 350 mg.

25 **Descripción 39.N-(4,5-Dicloro-2-aminofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D39).**

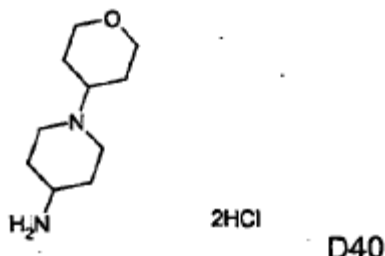


N-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D38) (320 mg) se disolvió en etanol (20 ml) y

se añadió Níquel Raney (suspensión acuosa al 50%, 0,5 ml) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 40 °C y se añadió hidrazina monohidratada (0,4 ml) durante 20 minutos. Después de 30 minutos más, la mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol-diclorometano produjo el compuesto del título, 150mg. .

5

Descripción 40. 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina dihidrocloruro de (D40).

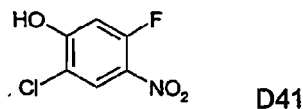


Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (22,47 g, 106 mmoles) en porciones a una mezcla agitada de 4-BOC-aminopiperidina (10,60 g, 53 mmoles) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (5,57 g, 55,7 mmoles) en diclorometano (300 ml). La mezcla posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y después se trató con solución diluida de carbonato de potasio (100 ml). Después de agitar durante 10 minutos la fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo sólido se disolvió en etanol (200 ml) y se trató con HCl concentrado (25 ml) y se agitó y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla enfriada se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo sólido incoloro se recolectó a partir de dietil éter y se secó al vacío para producir el compuesto del título 10,92g, 80% ¹H RMN δ (DMSO-d₆) 1,71(2H, m), 2,04(3H, m), 2,11(3H, m), 3,01(2H, m), 3,30(4H, m; parcialmente oscurecido pro la señal de H₂O), 3,52(2H, m), 3,97(2H, m), 8,43(3H, m), y 10,96(1 H, m).

10

15

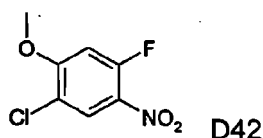
Descripción 41. 2-cloro-4-nitro-5-fluorofenol (D41).



Una solución de 2-cloro-5-fluorofenol (1,5 g) en diclorometano (50 ml) a 0 °C se trató con ácido nítrico (70%, 0,7 ml). El baño de enfriamiento se eliminó y después de 15 minutos a temperatura ambiente la solución se lavó con agua. Después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se cristalizó a partir de dietil éter para producir el compuesto del título, 500 mg.

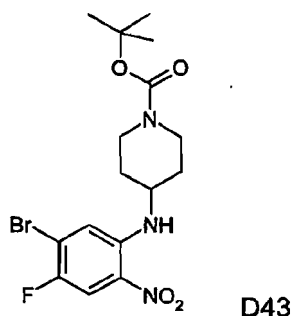
20

Descripción 42. 2-cloro-4-nitro-5-fluoroanisol (D42).

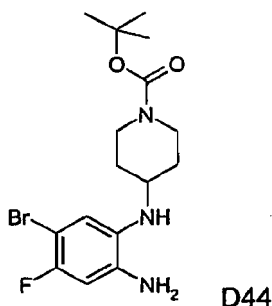


Una mezcla de 2-cloro-4-nitro-5-fluorofenol (D41) (450 mg), carbonato de potasio (600 mg), yodometano (1 ml), y dimetilformamida (5 ml) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente después se añadió dietil éter y la solución se lavó con agua, después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó El producto se cristalizó a partir de hexano para producir el compuesto del título, 350 mg.

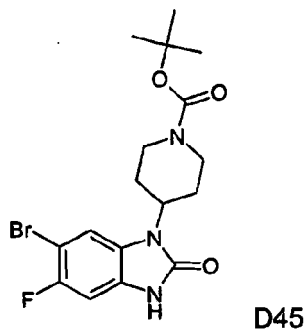
30

Descripción 43. 4-[(4-fluoro-5-bromo-2-nitrofenil)amino]-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D43).

5 4-bromo-2,5-difluoronitrobenzene (0,60 g, 2,5 mmoles) se disolvió en dimetilformamida seca (10 ml) y se añadieron diisopropiletamina (0,39 g, 3,0 mmoles), y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,53 g, 2,6 mmoles) a temperatura ambiente y posteriormente se agitó durante 1 hora. La mezcla después se agitó a 80 °C durante 2,5 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución acuosa diluida de carbonato de potasio. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10 a 50% de dietil éter en 40-60 éter de petróleo para producir el compuesto del título como un sólido naranja/rojo, 0,91 g, 87%. LC/MS - 97% m/e- 416/418 (M-H)

10 Descripción 44. 4-[(2-amino-4-fluoro-5-bromofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44).

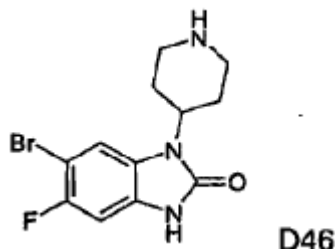
15 4-[(4-fluoro-5-bromo-2-nitrofenil)amino]-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D43) (0,91 g, 2,2 mmoles) se suspendió en etanol (25 ml) y se añadió Níquel Raney (suspensión acuosa al 50%, 100 mg) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 45°C y se añadió hidrazina monohidratada (3,0 ml) durante 10 minutos. Después de 1 hora más, la mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título como una goma marrón naranja, 0,83 g, 98%. LC/MS - 96% m/e 388/390 (M+H).

Descripción 45. 4-(5-fluoro-6-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D45).

20 4-[(2-amino-4-fluoro-5-bromofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44) (0,83 g, 2,1 mmoles) se disolvió en tetrahydrofurano anhidro (20 ml) y se añadió carbonil diimidazol (0,51 g, 3,2 mmoles) en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a temperatura de reflujo durante 18

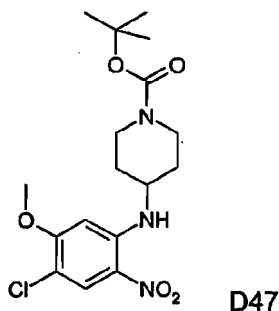
horas. La mezcla enfriada se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 15-100% acetato de etilo en n-pentano para producir el compuesto del título como un sólido de color de ante, 0,54 g, 51% LC/MS - 85% m/e 412/414 (MH-)

5 **Descripción 46. 5-fluoro-6-bromo-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D46).**



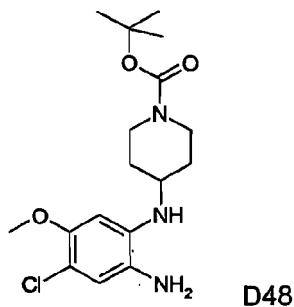
10 Una mezcla agitada de 4-(5-fluoro-6-bromo-2'-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletil (D45) (0,54 g, 1,3 mmoles) y HCl 6N (1 ml) en etanol (15 ml) se calentó hasta temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad al vacío y el residuo se trató con carbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró hasta sequedad al vacío para producir el compuesto del título como un polvo de color de ante, 0,35 g, 85%. LC/MS - 92% 314/316 (M+H)

Descripción 47. 4-[(5-metoxi-4-cloro-2-nitrofenil)amino]-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47)



15 2-cloro-4-nitro-5-fluoroanisol (D42) (300 mg) se disolvió en dimetilformamida seca (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (0,3 ml), y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (330 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, después se añadió agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, y el residuo se cristalizó a partir de dietil éter para producir el compuesto del título, 400 mg.

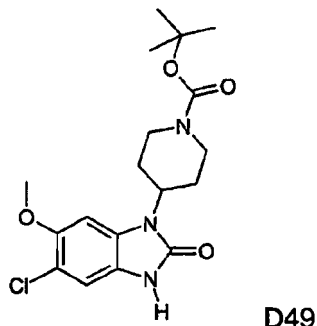
20 **Descripción 48. 4-1(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D48.)**



25 4-[(5-metoxi-4-cloro-2-nitrofenil)amino]-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47) (400 mg) se disolvió en etanol (10 ml) y se añadió Níquel Raney (suspensión acuosa al 50%, 1,0 ml) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 40 °C y se añadió hidrazina monohidratada (0,5 ml) durante 30 minutos. Después de 30 minutos más, la mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se evaporó y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo - hexano para producir el compuesto del

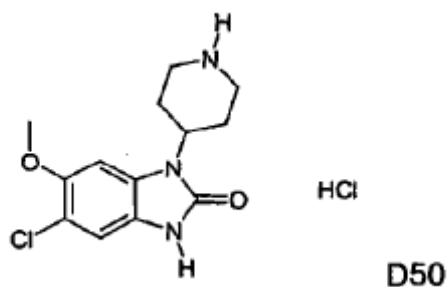
título, 300 mg.

Descripción 49. 4-(6-metoxi-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D49) .



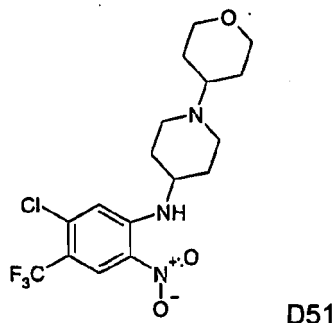
- 5 4-[(2-amino-4-cloro-5-metoxifenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetil etil (D48) (280 mg) se disolvió en 5 ml de diclorometano a 0 °C y se añadieron fosgeno (20% en tolueno, 0,5 ml) y trietilamina (0,3 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se lavó con ácido cítrico acuoso, después agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol-diclorometano, se cristalizó a partir de dietil éter, y después además se purificó por MDAP para producir el
- 10 compuesto del título, 40 mg.

Descripción 50. Hidrocloruro de 6-metoxi-5-cloro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D50).

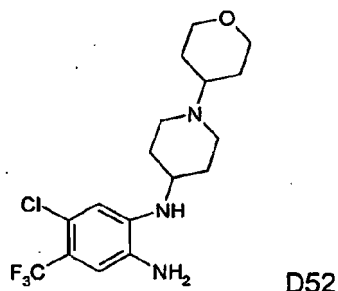


- 15 4-(6-metoxi-5-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D49) (35 mg) se disolvió en etanol (1 ml) y se añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después se evaporó para dar el compuesto del título, 30 mg.

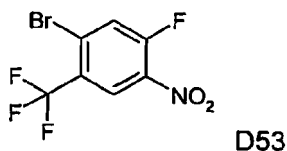
Descripción 51. N-(5-cloro-4-trifluorometil-2-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D51).



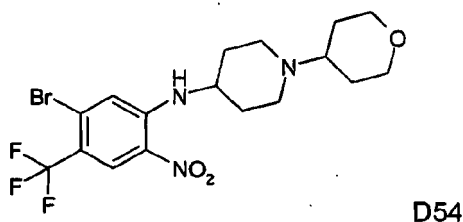
- 20 2,4-dicloro-5-nitrobenzotrifluoruro (0,70 g, 2,7 mmoles), diisopropilamina (1,05 g, 8,1 mmoles), y dihidrocloruro de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (0,75 g, 2,9 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida seca (20 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (75 ml) y se lavó sucesivamente con solución diluida de carbonato de potasio, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1 a 5% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo, 0,64 g, 58%. MH⁺ = 408 y 410.

Descripción 52. 5-cloro-N-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-4-trifluorometil-1,2-bencenodiamina (D52).

5 N-(5-cloro-4-trifluorometil-2-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D51) (0,64 g, 1,57 mmoles) se disolvió en etanol (25 ml) y se añadió Níquel Raney (suspensión acuosa al 50%, 100 mg) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 60 °C y se añadió hidrazina monohidratada (0,8 ml) durante 30 minutos. Después de 2 hora más, la mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 2 a 20% de metanol en diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido de crema, 0,34 g, 58%. MH^+ =378 y 380.

10 Descripción 53. 1-bromo-5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (D53).

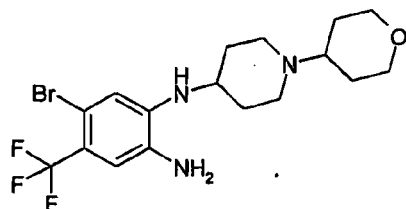
15 Una solución agitada de 2-bromo-4-fluorobenzotrifluoruro (1,0 g, 4,1 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (10 ml) a 0 °C se trató en porciones con KNO_3 (0,46 g, 4,6 mmoles) y se mantuvo a 0 °C durante 0,5 horas antes de calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se añadió a hielo/agua bien agitados (100 ml) y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,2 g, 100%). 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ : 7,75 (1H, d), 8,45 (1H, d).

Descripción 54. N-[5-bromo-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D54).

20 Una solución agitada de 1-bromo-5-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (D53) (0,30 g, 1,04 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con diisopropilamina (0,59 ml, 3,3 mmoles) y dihidrocloruro de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D40) (0,28 g, 1,1 mmoles) y se calentó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na_2CO_3 al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró al vacío para dejar un sólido naranja que se purificó por
25 cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% de metanol/acetato de etilo para producir el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (0,38 g, 81%). MH^+ = 452, 454.

1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1,55-1,80 (m, 6H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,40 (dt, 2H), 3,5-3,62 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

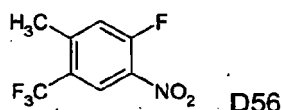
Descripción 55 .5-bromo-N-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-4-(trifluorometil)-1, 2-bencenodiamina (D55).



D55

5 Una suspensión agitada de N-[5-bromo-2-nitro-(trifluorometil)fenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D54) (380 mg, 0,84 mmoles) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con Níquel Raney (20 mg) seguido por la adición en gotas de hidrazina hidratada (0,25 ml, 8,0 mmoles). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 0,5 horas, después se calentó a 45 °C durante 1 hora produciendo una solución gris, que se filtró a través de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (350 mg, 99%). $MH^+ = 422, 424$.

Descripción 56. 1-fluoro-5-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (D56)

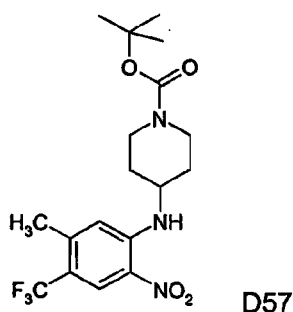


D56

10 4-fluoro-2-metil-1-(trifluorometil)benceno (5,6 mmol, 1 g) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (7 ml) y se enfrió hasta 0 °C; se añadió KNO_3 (1 equivalente, 5,6 mmol, 566 mg) a 0 °C en un recipiente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 4 horas. La mezcla cruda se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo; los extractos orgánicos se combinaron se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 1,1g, 88%.

1HRMN S(DMSO, 400 MHz) 2,555(1 H, s), 7,808(1 H, d), 8,372(1 H, d)

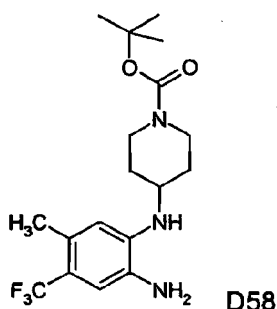
Descripción 57. 4-[[5-metil-2-nitro-4-(trifluorometil) fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D,57).



D57

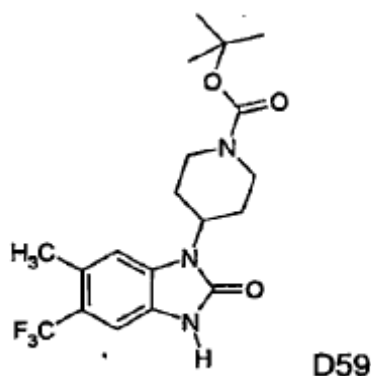
20 1-fluoro-5-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (D56) (4,9 mmol, 1,1 g) se disolvió en dimetilformamida seca (3 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (1 equivalente, 4,9 mmol, 0,460 ml), 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 equivalente, 4,9 mmol, 981 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla cruda después se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua; la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo; alternativamente los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía (acetato de etilo-n-hexano) para producir el compuesto del título, 1,29 g, 65%, $M^+ - H = 402$.

Descripción 58. 4-[[2-amino-5-metil-4-(trifluorometil) fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D58).



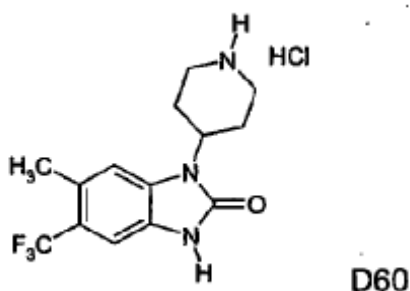
- 5 4-[[5-metil-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D57) (3,17 mmol, 1,29 g) se disolvió en etanol (20 ml) y una suspensión acuosa de Níquel Raney (3ml) se añadió a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 40-50 °C y se añadió hidrazina monohidratada (15 equivalente, 48 mmol, 1,5 ml) durante 20-30 minutos. La mezcla de la reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, 1,1 g, 92%, $M^+ - \text{Boc} + \text{H} = 274$.

Descripción 59. 4-[6-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D59).



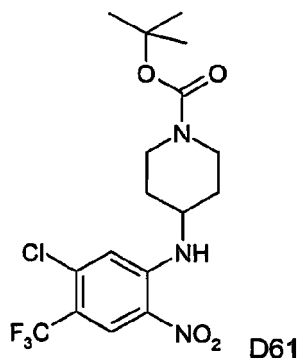
- 10 4-[[2-amino-5-metil-4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D58) (2,92 mmol, 1,1 g) se disolvió en 5 ml de tetrahidrofurano y se añadió CDI (1,1'-(oxometanodil)bis-1H-imidazol) (1,5 equivalentes, 4,4 mmol, 0,71g) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a 50-60 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en acetato de etilo/H₂O; las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x); las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de ácido cítrico
- 15 (acuosa al 10%), salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía (acetato de etilo-n-hexano)) para producir el compuesto del título, 900mg, 81%, $M^+ - \text{H} = 398$.

Descripción 60. Hidrocloruro de 6-metil-1-(4-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D60).



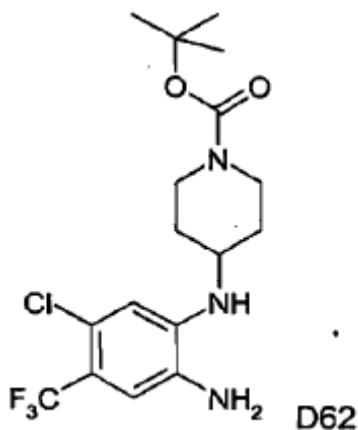
4-[6-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-Dimetiletil (D59) (2,23 mmol, 900 mg) se trató con HCl (10 ml de una solución 4M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se evaporó para producir el compuesto del título, sal de mono hidrocioruro, conversión completa, $M^+ + H = 300$.

5 **Descripción 61. 4-[(4-trifluorometil-5-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D61).**



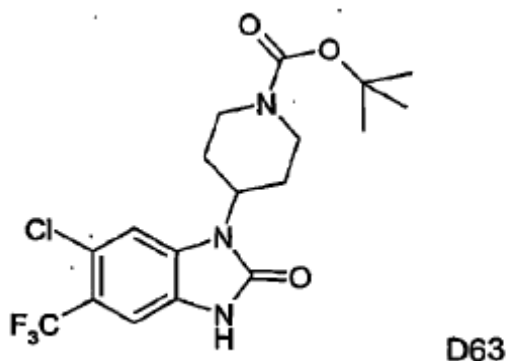
10 1,5-dicloro-2-nitro-4-(trifluorometil)benceno (5,5g) se disolvió en dimetilformamida seca (50ml) y se añadieron diisopropiletilamina (5,1ml), y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (5,0g) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 2,5 horas, después se añadió agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua después salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó, y el residuo se cristalizó a partir de dietil éter para producir el compuesto del subtítulo, 6,7g.

Descripción 62. 4-[(2-amino-5-cloro-4-trifluorometilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D62).



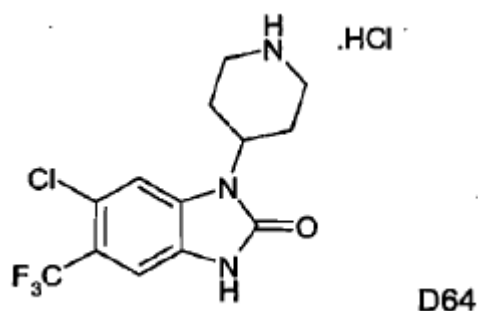
15 4-[(4-trifluorometil-5-cloro-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D61, 6,7g) se disolvió en etanol (100ml) y se añadió Níquel Raney (suspensión acuosa al 50%, 5ml) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó hasta 50°C y se añadió hidrazina monohidratada (3ml) durante 30 minutos. Después de 1 hora más, la mezcla de la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se evaporó, se evaporó
20 nuevamente a partir de tolueno, y el residuo se cristalizó a partir de diclorometano para producir el compuesto del subtítulo, 4,0g.

Descripción 63. 4-(5-trifluorometil-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetil etil (D63).



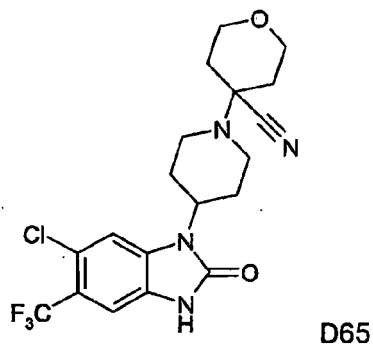
5 4-[(2-amino-5-cloro-4-trifluorometilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D62, 2,2g) se disolvió en 25ml de diclorometano a 0°C y se añadieron trifosgeno (0,6g) y diisopropiletilamina (1,0ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, después se lavó con ácido cítrico acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol-diclorometano, después se cristalizó a partir de dietil éter para producir el compuesto del subtítulo, 1,0g.

Descripción 64. Hidrocloruro de 5-trifluorometil-6-cloro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D64).



10 4-(5-trifluorometil-6-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D63, 1,0g) se disolvió en diclorometano (10ml) y se añadió HCl (4M in 1,4-dioxano, 2,5ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas después se evaporó para dar el compuesto del subtítulo, 850mg.

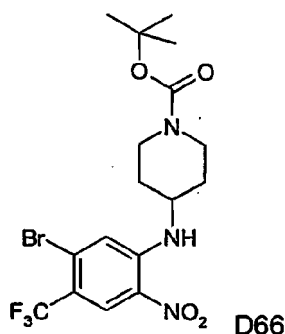
15 **Descripción 65.** 4-(4-[6-cloro-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (D65).



20 Hidrocloruro de 5-trifluorometil-6-cloro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D64, 850mg) se convirtió en la base libre utilizando SCX, después se combinó con cianohidrina de acetona (400mg), tetrahidropiran-4-ona (500mg) sulfato de magnesio (1,5g) y dimetilacetamida (2,5ml), y la mezcla se calentó bajo una corriente lenta de argón durante 18 horas a 60°C. A la mezcla enfriada se añadió agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó

sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, y el residuo se cristalizó a partir de dietil éter para producir el compuesto del subtítulo, 160mg.

Descripción 66. 4-([5-bromo-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D66).



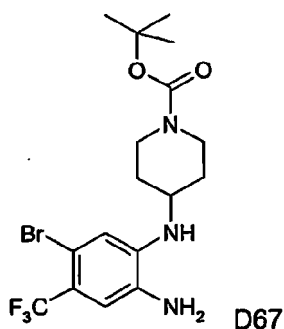
5

Una solución agitada de 2-bromo-4-fluoro-5-nitrobenzotrifluoruro (1,15g, 4,0 mmol) en dimetilformamida (15ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con diisopropiletilamina (1,8ml, 10 mmol) y 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,90g, 4,5 mmol), después se calentó a 75°C durante 3 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ al 10% (30ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40ml). El extracto combinado se lavó con salmuera (40ml), después se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dejar un sólido naranja que se purificó por cromatografía en gel de sílice (20g) eluyendo con diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (1,08g, 58%).

10

¹HRMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 8,51 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,20 (1H, s), 4,15-4,00 (2H, m), 3,75-3,63 (1H, m), 3,15-3,00 (2H, m), 2,12-2,02 (2H, m), 1,65-1,50 (2H, m), 1,48 (9H, s).

15 Descripción 67. 4-([2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)fenil]amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D67).



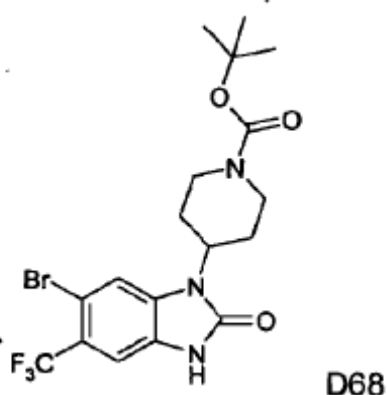
20

Una suspensión agitada de 4-([5-bromo-2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D66, 1,10g, 2,3 mmol) en etanol (50ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con Níquel Raney (30mg) seguido por la adición en gotas durante 10 minutos de hidrazina hidratada (0,50ml, 16 mmol). La mezcla se agitó bien a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se calentó a 45°C durante 1 hora, antes del enfriamiento hasta 20°C y el filtrado a través de Kieselguhr. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,98g, 95%).

25

¹HRMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 7,01 (1H, s), 6,82 (1H, s), 4,06 (2H, br s), 3,75-3,68(1H, m), 3,50-3,40 (1 H, m), 3,28 (2H, br s), 2,97 (2H, t), 2,04 (2H, dd), 1,50-1,35 (2H, m), 1,47 (9H, s).

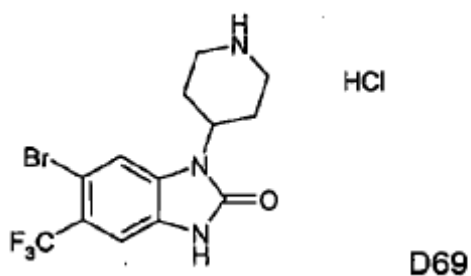
Descripción 68. 4-[6-bromo-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D68).



Una solución agitada de 4-[[2-amino-5-bromo-4-(trifluorometil)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D67, 0,98g, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano (25ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con diisopropiletilamina (0,78ml, 4,4 mmol) seguido por cloroformato de etilo (0,24ml, 2,5 mmol) y se mantuvo durante 20 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dejar un sólido beige, que se disolvió en dimetilformamida (20ml) y se calentó con agitación bajo argón durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido marrón claro (0,95g, 91%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400 MHz): 9,77 (1 H, br s), 7,44 (1 H, s), 7,42 (1 H, s), 4,50-4,25 (3H, m), 2,95-2,80 (2H, m), 2,35-2,20 (2H, m), 1,84 (2H, d), 1,52 (9H, s).

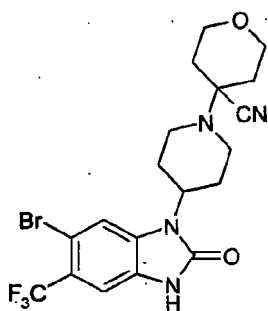
Descripción 69. Hidrocloruro de 6-bromo-1-(4-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D69).



Una solución de 4-[6-bromo-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D68, 0,95g, 2,0 mmol) en dietil éter (50ml) y metanol (10ml) se trató a temperatura ambiente con 1M HCl/dietil éter (10ml, 10 mmol) y se agitó durante 20 horas. El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó para producir el compuesto del título como un sólido beige (0,71g, 87%).

¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz): 11,55 (1H, s), 9,21 (1H, br d), 9,03 (1H, br m), 7,97 (1H, s), 7,35 (1H, s), 4,65-4,55 (1H, m), 3,5-3,35 (2H, m), 3,13-3,00 (2H, m), 2,70-2,50 (2H, m), 1,88 (2H, d).

Descripción 70. 4-{4-[6-bromo-2-oxo-5-(trifluorometil)-2, 3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinil} tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo 70).

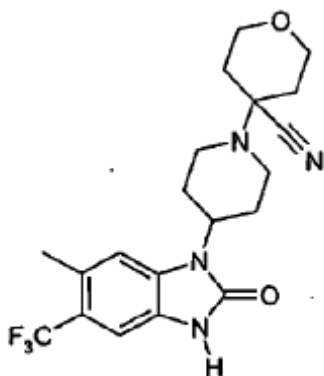


D70

Una solución agitada de 6-bromo-1-(4-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (base libre de D69, 0,28g, 0,77 mmol) en N,N-dimetilacetamida (3ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con cianohidrina de acetona (0,13g, 1,5 mmol) y sulfato de magnesio seco (0,50g), después se calentó a 60°C mientras se pasaba una corriente suave de argón sobre la mezcla bien agitada. Después de 48 horas la mezcla que contenía un precipitado amarillo pálido grueso se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con diclorometano (25ml), después se agitó durante 15 minutos. El líquido que contenía la suspensión fina del precipitado sólido se decantó a partir de sulfato de magnesio que se había depositado en la base del frasco. La mezcla decantada después se filtró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (>90% de pureza) (0,24g, 66%).

HRMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz): 11,7 (1H, vbr s), 8,23 (1H, s), 7,67 (1H, s), 4,72-4,61 (1H, m), 4,32 (2H, d), 3,82 (2H, t), 3,60 (2H, d), 2,82-2,70 (2H, m), 2,61-2,50 (4H, m), 2,16 (2H, d), 2,10-1,95 (2H, m).

Descripción 71.4-{4-[6-etil-2-oxo-5-(trifluorometil)-2, 3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinil} tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (D71).

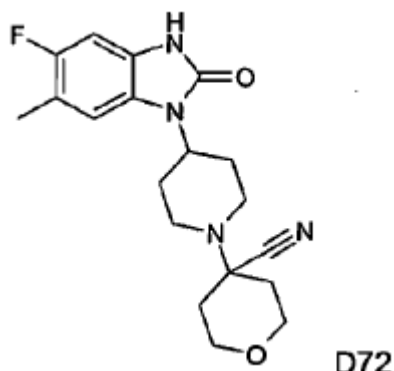


D71

6-etil-1-(4-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (base libre de D60, 0,473 g, 1,47 mmol), 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo (2 equivalentes, 2,94 mmol, 0,268 ml), tetrahidro-4H-piran-4-ona (2 equivalentes, 2,94 mmol, 0,27 ml), MgSO₄ (880 mg) y N,N-dimetilacetamida (4 ml) se calentaron a 60°C bajo argón durante 24 horas. La mezcla posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron diclorometano/agua (70 ml/70 ml) y la mezcla bifásica obtenida se sometió a sonicación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se secó por cartucho de hidromatriz. El disolvente orgánico posteriormente se evaporó y el sólido obtenido se trituró con dietil éter para producir el compuesto del título (440 mgs, 70%).

¹HRMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz): 1,645 (2H, m), 1,782 (2H, d), 2,178 (4H, m), 2,420 (2H, m), 3,262 (2H, d), 3,459 (2H, t), 3,957 (2H, d), 4,220 (1H, m), 7,161 (1H, s), 7,382 (1H, s), 11,1 (1H, s ancha).

Descripción 72. 4-[4-(5-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-yl)piperidin-1-yl]tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (D72).

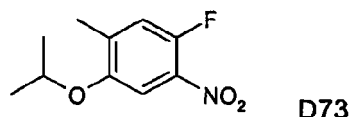


Una mezcla de 5-fluoro-6-metil-1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D30, 0,6g, 2,4 mmol), 2-hidroxi-2-metilpropanenitrilo, (380mg, 4,8 mmol), tetrahydro-4H-piran-4-ona (480mg) sulfato de magnesio (1,4g) y N,N-dimetilacetamida (2,4ml) se agitó a 65°C bajo una corriente lenta de argón. Se añadieron 2 ml extra de DMA y se agitó durante otras 4 horas. La mezcla se dividió entre diclorometano y agua. La capa de diclorometano se separó, se secó pasándola a través de un cartucho de hidromatriz de 3g. El disolvente se eliminó y el compuesto del título se obtuvo como un sólido blancuzco a partir de éter (617mg). Mⁿ 359.

¹H RMN δ (d⁶DMSO): 1,65 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,20 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,35 (2H, m), 3,25 (2H, d), 3,45 (2H, m), 3,95 (2H, m), 4,15 (1H, m), 6,77 (1H, d), 7,17 (1H, d), 10,87 (1H, s).

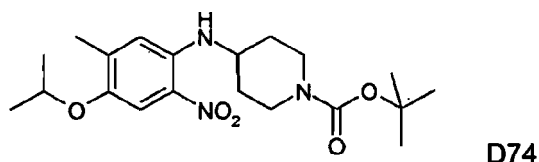
¹⁹F RMN δ (d⁶DMSO): 126,05

Descripción 73. éter 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenil 1-metiletilico (D73).



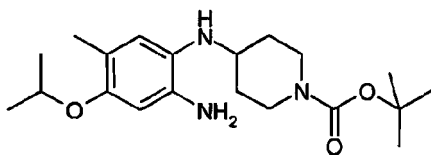
Una solución de 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenol (D16) (0,85mmol, 145mg) en tetrahydrofurano (5ml) se trató con 2-propanol (0,85mmol, 51,1 mg, 1 equivalente), difenil-2-piridilfosfina (1,28mmol, 335,7mg, 1,5 equivalentes) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,28mmol, 293,5mg, 1,5 equivalentes) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas después se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter (1M) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Apareció un precipitado gomoso. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en éter, se lavó dos veces con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 5M durante 30 minutos después se lavó dos veces con solución acuosa de carbonato de sodio al 10%. La fase orgánica (éter) se secó y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en sílice (acetato de etilo / éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,53mmol, 115mg, 63% de rendimiento).

Descripción 74 .4-({5-metil-4-[(1-metiletil)oxi]-2-nitrofenil}amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D74).



Una solución de éter 1-metiletilico de 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenilo (D73) (0,53mmol, 115mg) en dimetilformamida (3ml) se trató con 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,53mmol, 106mg, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (0,53mmol, 68,5mg, 1 equivalente) bajo argón a temperatura ambiente y después se calentó a 80°C durante toda la noche. La mezcla después se concentró bajo presión reducida, después se trató con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se extrajo con éter/acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron por cromatografía en sílice (acetato de etilo / éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido (0,2mmol, 80mg, 39% de rendimiento). M+H 338,1 para el fragmento principal (pérdida del grupo terc-butilo).

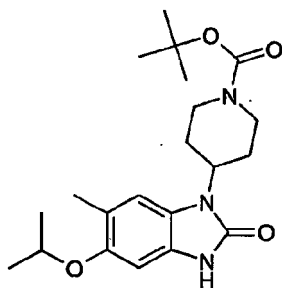
Descripción 75. 4-((2-amino-5-metil-4-[(1-5-metiletil)oxi] fenil) amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D75).



D75

- 5 Una suspensión/solución de 4-((5-metil-4-[(1-metiletil)oxi]-2-nitrofenil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D74) (0,2mmol, 80mg) en etanol (10ml) se trató con Níquel Raney, después se añadió hidrazina hidratada (2mmol, 10equivalentes) en gotas durante 5 minuto bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla después se calentó a 45°C durante 30 minutos. El catalizador después se filtró y se lavó con etanol y metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (0,16mmol, 60mg, 83% de rendimiento). M+H 364,3, 308,2, 264,2 (molécula y fragmentos completos para la pérdida del grupo terc-butilo y pérdida del grupo Boc).

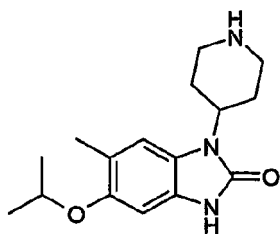
Descripción 76. etil 4-(6-metil-5-[(1-metiletil) oxi]-2-oxo-2, 3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1, 1-dimetilo (D76).



D76

- 15 Una solución de 4-((2-amino-5-metil-4-[(1-metiletil)oxi]fenil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D75) (0,16mmol, 60mg) en tetrahidrofurano (0,5ml) se trató con N,N'-carbonildiimidazol (0,24mmol, 38,5mg, 1,5 equivalentes) bajo argón a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se trató con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó finalmente por cromatografía en sílice (acetato de etilo / éter de petróleo después metanol) para dar el compuesto del título (0,14mmol, 53mg, 85% de rendimiento). M+H 390,3, 334,3, 316,3 (fragmentos y molécula completos para la pérdida del grupo terc-butilo y pérdida del grupo Boc).

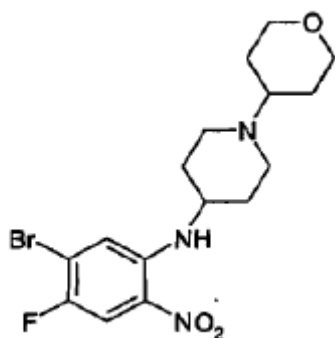
Descripción 77. 6-metil-5-[(1-metiletil)oxi]-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D77).



D77

- 25 Una solución de 4-(6-metil-5-[(1-metiletil)oxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D76) (0,14mmol, 53mg) en diclorometano (1 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) bajo argón a temperatura ambiente y se permitió que se agite durante 1 hora. La mezcla después se concentró bajo presión reducida, el residuo se trató con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (118mg, >>100%). M+H 290,3.

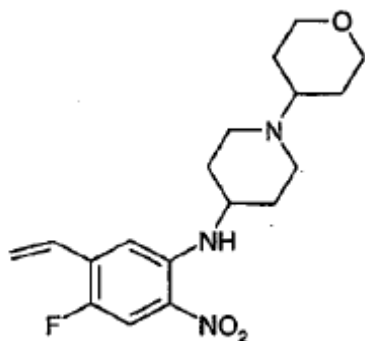
30

Descripción 78. N-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D78)

D78

5 Una mezcla de 4-bromo-2,5-difluoro-1-nitrobenzoceno (1g, 4,2mmol), sal de dihidrocloruro de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)piperidin-4-amina (D40, 1,08g, 4,2mmol), y di-isopropiletilamina (2,2ml, 1,26mmol) en dimetilformamida (10ml) se calentó en reactor de microondas durante 5 minutos a 200°C. La mezcla se lavó con agua, después se extrajo con diclorometano y el extracto se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. el material crudo se purificó en columna de sílice (100g de sílice, acetato de etilo/metanol: 1,0% to 0%, 3CV; 2,0% a 100% 2CV 3. 100% a 100% 5CV) para dejar 1,82g (96%) de una mezcla del compuesto del título y una impureza desconocida (-3:1 por HPLC).

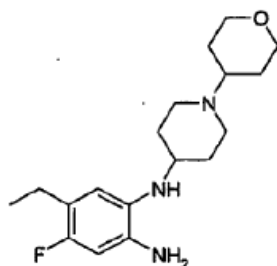
MH⁺ = 401, 402, 403 y 404.

Descripción 79. N-(5-etenil-4-fluoro-2-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D79)

D79

10 Una solución de N-(5-bromo-4-fluoro-2-nitrofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D78, 800mg, -75% de pureza) y n-tributilvinilestaño (0,697ml, 2,3mmol) en tolueno (30ml) se trató, bajo un flujo positivo de argón, con trifetilfosfina (129,8mg, 0,5mmol) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (170,1mg, 0,297mmol), después se agitó y se calentó bajo atmósfera de argón a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La capa orgánica se lavó con NH₄OH (10% acuoso) y agua, después se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La mezcla se purificó en columna de sílice (100g de sílice, metanol/diclorometano, 5% a 20%, 15CV) para producir 550mg del compuesto del título.

15 MH⁺ = 350 y 351.

Descripción 80. (2-amino-5-etil-4-fluorofenil)-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]amina (D80)

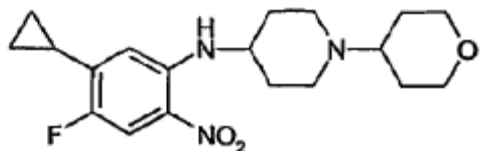
D80

20

Una mezcla de N-(5-etenil-4-fluoro-2-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D79, 300mg, 0,86mmol) y formato de amonio (536mg, 8,6mmol) en metanol (50ml), bajo argón, se trató con 10% Pd-C, después se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dejar 230mg del compuesto del título como un aceite marrón (83% de rendimiento).

MH⁺ = 322, 323.

Descripción 81. N-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D81)



D81

Una solución de dihidrocloruro de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D40, 0,70g) en agua (5ml) se basificó hasta pH 12 con K₂CO₃ sólido, después se extrajo con diclorometano y el extracto orgánico combinado se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío hasta sequedad, para producir 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina como un sólido amarillo pálido (0,22g).

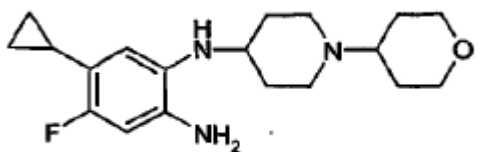
Una mezcla de 4-ciclopropil-2,5-difluoro-1-nitrobenzoceno (Fluorochem; 150mg, 0,75 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (153mg, 0,83 mmol) y diisopropiletilamina (103mg, 0,80 mmol) en dimetilformamida (2ml) se calentó en un reactor de microondas a 200°C durante 3 minutos: La solución se concentró al vacío y el residuo se dividió entre acetato de etilo y solución diluida de K₂CO₃. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró hasta sequedad al vacío para producir un sólido naranja-marrón (214mg, 61% de pureza).

Otro lote del producto del título se realizó mediante un procedimiento similar al anterior y utilizando las siguientes cantidades: 4-ciclopropil-2,5-difluoro-1-nitrobenzoceno (200mg, 1,0 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (308mg, 1,2 mmol), diisopropiletilamina (464mg, 3,6 mmol) y dimetilformamida (3ml).

Los dos lotes de los productos crudos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1-10% metanol/diclorometano para producir el compuesto del título como un sólido naranja.

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 0,80-0,87 (2H, m), 1,08-1,16 (2H, m), 1,55-1,70 (4H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 2,00-2,14 (3H, m), 2,38-2,58 (3H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 3,40 (2H, dt), 3,45-3,55 (1H, m), 4,04 (2H, dd), 6,28 (1H, d), 7,82 (1H, d), 8,07 (1H, d).

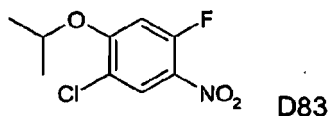
Descripción 82.5-ciclopropil-4-fluoro-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D82)



D82

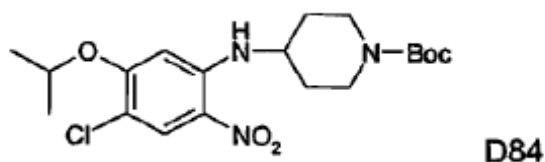
Una mezcla agitada de N-(5-ciclopropil-4-fluoro-2-nitrofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D81, 0,38g, 1,05 mmol), cloruro de estaño (II) (0,8mg, 4,20 mmol) y ácido HCl concentrado (-0,9ml) en etanol absoluto (30ml) se calentó a temperatura de reflujo suave durante 18 horas. Después de enfriar, la mayor parte del disolvente se eliminó por concentración bajo presión reducida y el residuo se trató con solución diluida de K₂CO₃ (50ml) y se extrajo con acetato de etilo, filtrando la mezcla para eliminar los residuos de estaño. La fase orgánica separada se secó (MgSO₄) y se concentró hasta sequedad al vacío para producir el compuesto del título como un aceite marón pálido (340mg, 97%).

¹H-RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 0,56-0,62 (2H, m), 0,84-0,90 (2H, m), 1,40-1,52 (2H, m), 1,53-2,07 (7H, m), 2,29 (2H, dt), 2,43-2,54 (1H, m), 2,87-2,97 (2H, m), 3,03-3,14 (1H, m), 3,39 (2H, dt), 3,47 (2H, br s), 4,03 (2H, dd), 6,22 (1H, d), 6,42 (1H, d). NH no discernible a partir de los espectros.

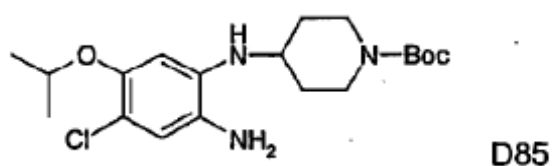
Descripción 83. 5-cloro-2 fluoro-4-[(1-metiletil)oxi]-1-nitrobenceno (D83)

Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-4-nitrofenol (287mg, 1,5mmol), propan-2-ol (90mg, 1,5mmol), difenil-2-piridilfosfina (592mg, 2,25mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butil (518mg, 2,25mmol) en tetrahidrofurano (10ml) se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 22 horas. La mezcla se trató con 1M HCl/dietil éter (10ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se concentró al vacío y el residuo se disolvió en dietil éter (10ml), se trató con ácido HCl 5M (10ml) y se agitó durante 30 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con ácido HCl 5M (10ml), después solución de Na₂CO₃ al 10% (2 x 10ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 5-70% acetato de etilo/60-80 éter de petróleo para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (153mg, 43%).

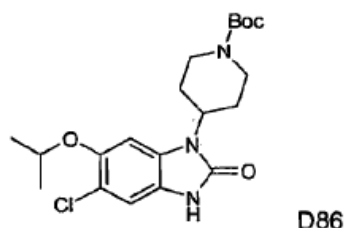
¹H RMN δ (CDCl₃, 250MHz): 1,45 (6H, d), 4,65 (1H, septeto), 6,76 (1H, d), 8,19 (1H, d).

Descripción 84. 4-({4-cloro-5-[(1-metiletil)oxi]-2-nitrofenil}amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D84)

Una solución de 5-cloro-2-fluoro-4-[(1-metiletil)oxi]-1-nitrobenceno (D83, 153mg, 0,65mmol) en dimetilformamida (5ml) se trató con 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (130mg, 0,65mmol) y diisopropiletilamina (0,113ml, 0,65mmol) y se agitó a aproximadamente 80°C durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con agua y se extrajo con dietil éter (x2). El extracto combinado se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (260mg, 97%).

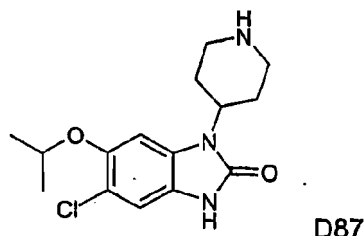
Descripción 85. 4-({2-amino-4-cloro-5-[(1-metiletil)oxi]fenil}amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D85)

Una solución de 4-({4-cloro-5-[(1-metiletil)oxi]-2-nitrofenil}amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D84, 260mg, 0,63mmol) en etanol (40ml) se trató con Níquel Raney seguido por la adición en gotas durante 10 minutos de una solución de hidrazina hidratada (0,315ml, 6,3mmol) en etanol. La mezcla se calentó a 45°C durante 1 hora, después el Níquel Raney se filtró lavado con etanol y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un aceite de color púrpura (200mg, 83%).

Descripción 86. 4-{5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il}-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D86)

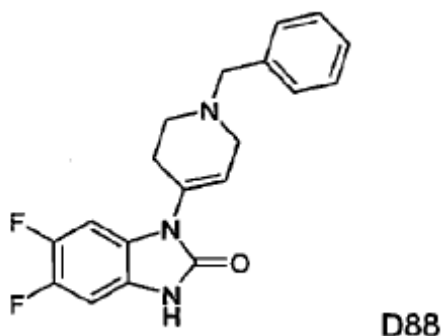
5 Una solución de 4-((2-amino-4-cloro-5-[(1-metiletil)oxi]fenil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D85, 200mg, 0,52mmol) en tetrahidrofurano (2ml) se trató con N,N'-carbonildiimidazol (125mg, 0,78mmol) y se calentó a 50°C durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ (5ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10ml). El extracto combinado se secó (MgSO₄), se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un aceite (140mg, 65%). M⁺ - H = 408,2.

Descripción 87,5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D87)



10 Una solución de 4-[5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D86, 140mg, 0,34mmol) en diclorometano (3ml) se trató con ácido trifluoroacético (3ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con acetato de etilo (x3). El extracto combinado se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un aceite rojo (94mg, 83%). M⁺ + H = 310,0.

Descripción 88. 5,6-difluoro-1-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D88)

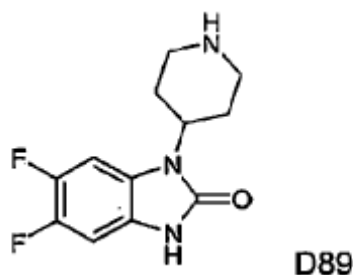


15 Una suspensión de 4,5-difluoro-1,2-bencenodiamina (3mmol, 432mg) en xileno (20ml) se trató con 1-bencil-3-carboxi-4-piperidona (3mmol, 783,9mg) bajo argón y después se calentó bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla se permitió que repose a temperatura ambiente durante 7 horas, después la mezcla se calentó bajo reflujo nuevamente durante 24 horas. Se eliminó el xileno bajo presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en sílice (acetato de etilo / éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido naranja (1,41mmol, 482mg, 47% de rendimiento).

20

¹H RMN δ (CDCl₃): 9,7(1H, s), 7,3(5H, m), 6,9(2H, m), 5,9(1H, s), 3,7(2H, s), 3,25(2H, q), 2,8(2H, t), 2,6(2H, d).

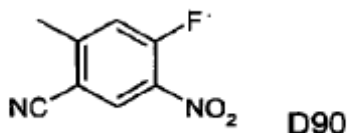
Descripción 89. 5,6-difluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D89)



25 Una solución de 5,6-difluoro-1-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D88) (0,7mmol, 240mg) en etanol (10ml) y ácido acético (2ml) se trató bajo argón con 10% paladio sobre carbón (50mg, - 0,25 equivalentes en peso) y la mezcla se agitó durante toda la noche bajo 25-30 PSI, después 8 horas bajo 50 PSI

de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un aceite amarillo/naranja que se cristalizó con un poco de metanol (a partir de la evaporación del etanol). El residuo se disolvió nuevamente en 10ml de etanol y 2ml de ácido acético, después 50mg de paladio sobre carbón se añadió nuevamente bajo argón y la mezcla se agitó bajo 50 PSI de hidrógeno durante 9 días, hasta la finalización de la reacción. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de acetato. M+H 254,2, M-H 252,2

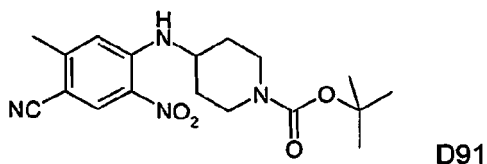
Descripción 90. 4-fluoro-2-metil-5-nitrobenzonitrilo (D90)



4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (10mmol, 1,35g) se disolvió en ácido sulfúrico concentrado (10ml) bajo argón después se trató con nitrato de potasio (10mmol, 1,01g, 1 equivalente) a 0°C en porciones para mantener la temperatura alrededor de 0°C. La mezcla se permitió que se agite durante 2 horas mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla después se vertió en hielo y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (9,4mmol, 1,7g, 94% de rendimiento).

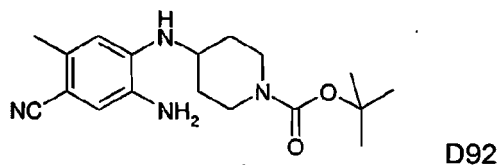
¹H RMN (CDCl₃): 8,38(1 H, d), 7,3(1H, d), 2,67(3H, s).

Descripción 91. 4-[(4-ciano-5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D91)



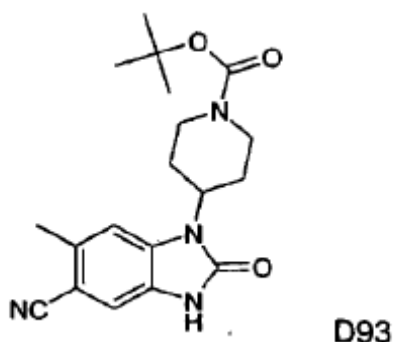
Una solución de 4-fluoro-2-metil-5-nitrobenzonitrilo (D90) (3mmol, 540,3mg) en dimetilformamida (20ml) se trató con 4-amino-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3mmol, 600,9mg, 1 equivalente) y diisopropiletilamina (3mmol, 387,6mg, 1 equivalente) bajo argón a temperatura ambiente y después se calentó a 80°C durante toda la noche. La mezcla después se concentró bajo presión reducida, después se trató con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se extrajo con éter/acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (3,3mmol, 1,19mg, >100% de rendimiento). M+H 304,97 para el fragmento principal (pérdida del grupo terc-butilo).

Descripción 92. 4-[(2-amino-4-ciano-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D92)



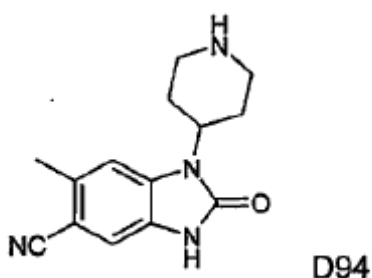
Una suspensión de 4-[(4-ciano-5-metil-2-nitrofenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D91) (3mmol) en etanol (30ml) se trató con Níquel Raney e hidrazina hidratada (30mmol, 1,5g, 10equivalentes) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla después se calentó a 45°C durante 1 hora. El catalizador después se filtró y se lavó con etanol y metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (2,55mmol, 840mg, 85% de rendimiento). M+H 331,3, 275,2, 231,2 (fragmentos y molécula completos para la pérdida del grupo terc-butilo y pérdida del grupo Boc).

Descripción 93. 4-(5-ciano-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D93)



5 Una solución de 4-[(2-amino-4-ciano-5-metilfenil)amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D92) (2,55mmol, 840mg) en tetrahidrofurano (8ml) se trató con N,N'-carbonildiimidazol (3,83mmol, 613mg, 1,5 equivalentes) bajo argón a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se trató con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,23mmol, 1,15g, >100% de rendimiento). M+H 357,3, 301,2 (fragmento y molécula completos para la pérdida del grupo terc-butilo).

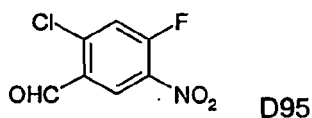
Descripción 94. 6-metil-2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo (D94)



10 Una solución de 4-(5-ciano-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (D93) (2,6mmol, 1,15g de material crudo) en diclorometano (3ml) se trató con ácido trifluoroacético (3ml) bajo argón a temperatura ambiente y se permitió que se agite durante 1 hora. La mezcla después se concentró bajo presión reducida, el residuo se trató con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,66mmol, 680mg, -100%). M+H 257,2.

15

Descripción 95. 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzaldehído (D95)



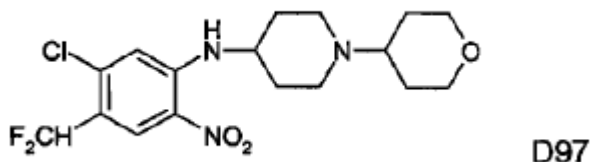
20 Una solución agitada de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,0g, 6,3 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (8ml) a 0°C bajo argón se trató en porciones con nitrato de potasio (0,70g, 6,9 mmol) y se mantuvo a 0°C durante 30 minutos, antes de calentar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se añadió a hielo/agua bien agitados (100ml) y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró para dejar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (1,15g, 90%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 7,50 (1H, dd), 8,66 (1H, dd), 10,41 (1H, s).

Descripción 96. 1-cloro-2-(difluorometil)-5-fluoro-4-nitrobenzono (D96)

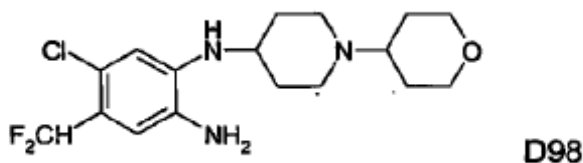
5 Una solución agitada de 2-cloro-4-fluoro-5-nitrobenzaldeído (D95, 1,15g, 5,6 mmol) en diclorometano (25ml) a 0°C bajo argón se trató en gotas con trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,77g, 11 mmol) y la mezcla resultante se permitió que se caliente hasta temperatura ambiente y que se agite durante 66 horas. La solución después se añadió a solución bien agitada de NaHCO₃ y se mantuvo durante 45 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano y el extracto se secó y se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,15g, 91%).

¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 6,92 (1H, t, J = 54Hz), 7,46 (1H, dd), 8,43 (1H, dd).

Descripción 97. N-[5-cloro-4-(difluorometil)-2-nitrofenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D97)

10 Una solución agitada de 1-cloro-2-(difluorometil)-5-fluoro-4-nitrobenzono (D96, 200mg, 0,89 mmol) en dimetilformamida (4ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,47ml, 2,7 mmol), seguido por dihidrocloruro de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D40, 240mg, 0,94 mmol) y después se calentó a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró al vacío para dejar un sólido naranja. Este se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-20% metanol/acetato de etilo para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (330mg, 96%).

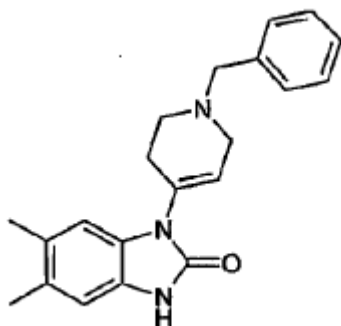
15 ¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 1,55-t80 (6H, m), 2,05-2,18 (2H, m), 2,40-2,60 (3H, m), 2,88-3,00 (2H, m), 3,39 (2H, dt), 3,50-3,62 (1H, m), 4,04 (2H, dd), 6,79 (1H, t, J = 54Hz), 6,90 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,48 (1H, s).

Descripción 98. 5-cloro-4-(difluorometil)-N-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1, 2-bencenodiamina (D98)

25 Una suspensión agitada de N-[5-cloro-4-(difluorometil)-2-nitrofenil]-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D97, 330mg, 0,84 mmol) en etanol (20ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con Níquel Raney (20mg) seguido por la adición en gotas de hidrazina hidratada (0,25ml, 8,0 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se calentó a 45°C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Kieselguhr y el filtrado se concentró al vacío para dejar el compuesto del título como un sólido amarillo (180mg de -88% de pureza, 59% de rendimiento).

30 ¹H RMN δ (CDCl₃, 400MHz): 1,45-1,70 (4H, m), 1,73-1,85 (2H, m), 2,09 (2H, br d), 2,37 (2H, t), 2,48-2,60 (1H, m), 2,97 (2H, br d), 3,10-3,60 (3H, br), 3,40 (2H, t), 3,56-3,70 (1H, m), 4,04 (2H, dd), 6,54 (1H, s), 6,85 (1H, t, J = 54Hz), 6,95 (1H, s).

Descripción 99. 5,6-dimetil-1-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D99)

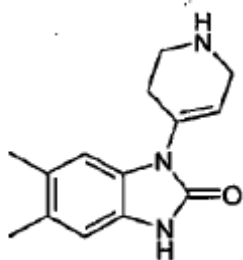


D99

5 Una solución de 1-bencil-3-carboxi-4-piperidona (3mmol, 784mg) en xileno (20ml) se trató a temperatura ambiente con 4,5-dimetil-1,2-benzenodiamina (3mmol, 408,6mg, 1 equivalente) y la suspensión se agitó bajo reflujo bajo argón durante toda la noche después durante otras 5 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar un residuo marrón, que se trató con acetato de etilo y un poco de metanol. Se formaron cristales beige a partir de la solución marrón y se filtraron y se secaron bajo presión reducida (horno al vacío) para dar el compuesto del título (1,05mmol; 350mg, 35% de rendimiento). M+H 334,3.

1H RMN δ (d^6 DMSO): 10,7(1H, s), 7,35(4H, m), 7,27(1H, m), 6,82(1H, s), 6,77(1H, s), 5,82(1H, t), 3,63(2H, s), 3,12(2H, d), 2,67(2H, t), 2,44(2H, d), 2,19(6H, s).

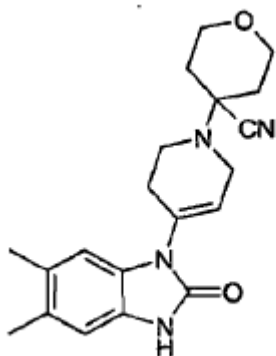
10 **Descripción 100. 5,6-dimetil-1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D100)**



D100

15 Una solución de 5,6-dimetil-1-[1-(fenilmetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D99) (1,05mmol, 350mg) en etanol (10ml) y ácido acético (2ml) se trató con 10% paladio sobre carbón (0,25 equivalente en peso, 90mg) después se agitó bajo 50PSI de presión de hidrógeno durante 24 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar la sal de acetato del compuesto del título que también contenía algún análogo saturado (reducción del enlace doble C=C en el núcleo de piperidina) como un sólido beige (1,2mmol, 370mg, >100% de rendimiento) M+H 246,2, M-H 242,3.

Descripción 101. 4-[4-(5,6-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-1-il)-3, 6-dihidro-1 (2 H)-piridinil]tetrahidro-2H-piran 4-carbonitrilo (D101)

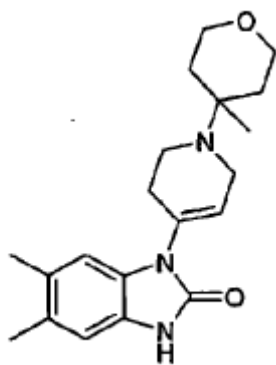


D101

Una solución de 5,6-dimetil-1-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D100) como sal de HCl en agua (5ml) se trató con unas pocas gotas de ácido acético y después algo de carbonato hidrógeno de sodio para ajustar el pH hasta 3-4. Después se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,16mmol, 116mg, 1,4 equivalentes) y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió cianuro de potasio (1,08mmol, 70mg, 1,3 equivalentes) y se agitó durante otras 6 horas, después durante toda la noche. La mezcla se permitió que repose durante 2,5 días, después se concentró bajo presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. LC/MS mostró algo del compuesto del título en el residuo final (después de la eliminación de los disolventes orgánicos bajo presión reducida). El sólido se incluyó en el siguiente procedimiento

Una solución del sólido precioso en N,N-dimetilacetamida (1ml) se trató bajo argón a temperatura ambiente con tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,6mmol, 160mg, 2 equivalentes), cianohidrina de acetona (1,6mmol, 128mg, 2 equivalentes) y sulfato de magnesio (480mg). La mezcla después se calentó a 60°C durante toda la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se dividió entre diclorometano y solución acuosa de carbonato de sodio al 10%. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron bajo presión reducida, después el residuo se trituroó con éter para dar el compuesto del título como un sólido (0,32mmol, 113mg, 40% de rendimiento general) que aún contenía el correspondiente derivado de piperidina reducido. M+H 355,2, M-H 351,2.

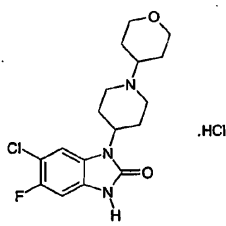
Descripción 102. 5,6-dimetil-1-[1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D102)



D102

Una suspensión de 4-[4-(5,6-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (D101) (0,32mmol, 113mg) en tetrahidrofurano (10ml) se trató a temperatura ambiente bajo argón con bromuro de metil magnesio (0,96mmol, 0,32ml de solución 3M en tetrahidrofurano, 3 equivalentes) en gotas durante 2 minutos. La mezcla se volvió una solución y se agitó durante 45 minutos. Después se añadieron 6 equivalentes más de bromuro de metil magnesio y se agitó durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió solución acuosa de cloruro de amonio 1M hasta que todo se solubilizó. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron para dar un sólido blanco (0,26mmol, 89mg, 81% de rendimiento crudo). Este sólido se disolvió en 3ml de diclorometano y se trató con 1 ml de cloruro de hidrógeno etéreo 1M. Una goma amarilla se sacó de la mezcla. Se añadió más éter y la goma se convirtió en cristales con la trituración. Los cristales se filtraron y se secaron para dar el compuesto del título como su sal de hidrocloreto (0,2mmol, 75mg, 62% de rendimiento) que aún contenía el compuesto hidrogenado (ningún enlace doble C=C en el núcleo de la piperidina). M+H 342,1, 344,1, M-H 340,3

Ejemplo 1. Hidrocloreto de 6-cloro-5-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1, 3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (E1).



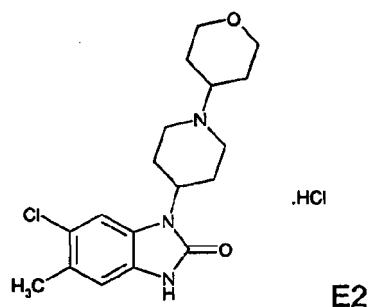
E1

Hidrocloreto de 6-cloro-5-fluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona (D5) (0,286 mmol, 77 mg),

5 Ti(iPrO)₄ (2 equivalentes, 0,572 mmol, 0,170 ml), tetrahidro-4H-piran-4-ona (2 equivalentes, 0,572 mmol, 0,053ml) se agitaron juntos a temperatura ambiente durante una hora; se añadieron metanol seco (2ml) seguido por NaBH₃CN (2 equivalentes, 0,572 mmol, 36 mgs) y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla cruda posteriormente se desactivó con agua (5 ml) y primero se purificó por SCX seguido por cromatografía (metanol-NH₃-diclorometano) para producir 6-cloro-5-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 15 mg, 13%, M⁺ + H = 353, que se convirtió en la sal de hidrocioruro utilizando HCl 1M en dietil éter.

10 1H RMN (base libre) (DMSO, 400 MHz) 1,45 (2H, m), 1,677(4H, t), 2,29 (4H, m), 2,99 (2H, d), 3,28 (2H, t), 3,90 (2H, dd), 4,08 (1H, m ancha), 7,03 (1H, d), 7,50 (1H, d), 11,1 (1H, s ancho); quedando no discernibles las señales de 1H en el espectro.

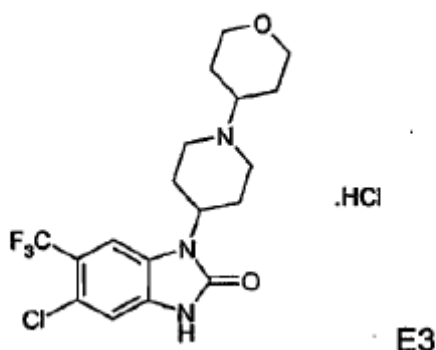
Ejemplo 2. Hidrocioruro de 6-cloro-5-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E2).



15 Hidrocioruro de 6-cloro-5-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D9) (-0,2 mmol, 60 mg), Ti(iPrO)₄ (2 equivalentes, 0,400 mmol, 0,130 ml), tetrahidro-4H-piran-4-ona (2 equivalentes, 0,400 mmol, 40u1) se agitaron juntos a temperatura ambiente durante una hora; se añadieron MeOH seco (2ml) seguido por NaBH₃CN (2 equivalentes, -30 mgs) y la mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla cruda posteriormente se desactivó con agua (5 ml) y primero se purificó por SCX seguido por la cromatografía (metanol-NH₃-diclorometano) para producir 6-cloro-5-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 10 mg, 14%, M⁺ + H = 350, que se convirtió en la sal de hidrocioruro utilizando HCl 1M en dietil éter.

20 1H RMN (base libre) δ (DMSO, 400 MHz) 1,45 (2H, m), 1,68 (4H, t), 2,24 (4H, m), 2,29 (3H, s), 3,00 (2H, d), 3,283 (2H, t), 3,90 (2H, dd), 4,07 (1H, m ancha), 6,93 (1H, d), 7,24 (1H, d), 10,91 (1H, s ancha); quedando no discernibles las señales de 1H en el espectro

25 **Ejemplo 3. Hidrocioruro de 5-cloro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E3).**



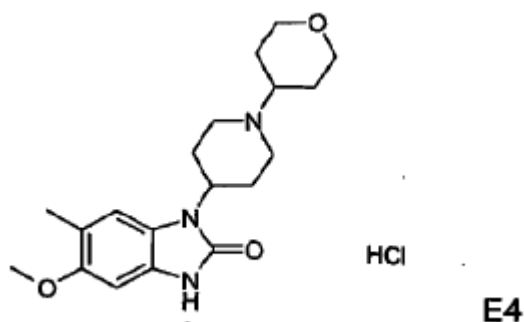
30 Hidrocioruro de 5-cloro-1-(4-piperidinil)-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (0,228 mmol, 82 mg) se disolvió en diclorometano (6 ml) y trietilamina (3 equivalentes, 0,68 mmol, 50 microlitros), tetrahidro-4H-piran-4-ona (7 equivalentes, 1,6 mmol, 160 mg), triacetoxiborohidruo de sodio (7 equivalente, 1,6 mmol, 340 mg) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió más trietilamina (4ml), tetrahidro-4H-piran-4-ona (3,5eq, 0,8mmol, 80mg), triacetoxiborohidruo de sodio (3,5eq, 0,8 mmol, 170mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas extra. El disolvente se evaporó y la mezcla se preparó con bicarbonato de sodio y DCM. El disolvente se evaporó y se introdujeron

5 trietilamina (3 equivalentes, 0,68 mmol, 50 microlitros), tetrahidro-4H-piran-4-ona (7 equivalentes, 1,6mmol, 160mg), triacetoxiborohidruo de sodio (7eq, 1,59 mmol, 340mg) y DCE (4ml) y todos se mezclaron juntos durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se desactivó con agua/ NaHCO_3 (solución saturada) y DCM. La fase orgánica se separó de la fase acuosa (por filtros hidrofóbicos) y el disolvente orgánico se evaporó para producir el producto

10 crudo que se purificó por cromatografía (MeOH- NH_3 -diclorometano) para producir 5-cloro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-6-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 29 mg, 31%, $M + H = 403$, que posteriormente se convirtió en la sal de mono hidrocioruro utilizando HCl (2 equivalentes a partir de una solución 1M de HCl en dietil éter).

$^1\text{HRMN } \delta$ (DMSO, 400 MHz, sal de HCl) 1,73 (2H, m), 1,96 (4H, d), 2,72 (2H, m), 3,19 (2H, q), 3,44 (1H, m), 3,62 (2H, d), 4,00 (2H, dd), 7,28 (1H, s), 7,76 (1H, s), 11,51 (1H, s ancha); quedando no discernibles las señales de 1H en el espectro

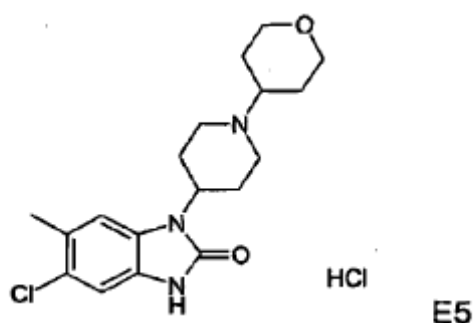
Ejemplo 4. Hidrocioruro de 6-etil-5-(metiloxi)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E4).



15 El compuesto del título se preparó a partir de D21 en forma similar que 5-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E6) y 0,1 mmol (40 mg) del producto se obtuvo en 30% de rendimiento, que se convirtió en la sal de hidrocioruro utilizando HCl 1M en dietil éter.

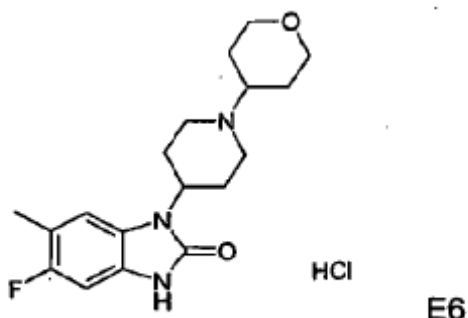
20 $M+H = 346,04$, $^1\text{H RMN}$ (sal de HCl) (DMSO- d_6) δ : 11,13 (1H, s), 10,76 (1H, s), 7,62 (1H, s), 6,60 (1H, s), 4,54 (1H, m), 3,97 (2H, dd), 3,74 (3H, s), 3,62 (2H, d), 3,34 (3H, m), 3,17 (2H, q), 2,87 (2H, q), 2,16 (3H, s), 2,07 (2H, d), 1,83 (2H, d), 1,75 (2H, m)

Ejemplo 5. Hidrocioruro de 5-cloro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E5).



25 El compuesto del título se preparó a partir de D26 en forma similar que 5-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E6) y 0,23mmol (90 mg) del producto se obtuvo en 24% de rendimiento, que se convirtió en la sal de hidrocioruro utilizando HCl 1M en dietil éter.

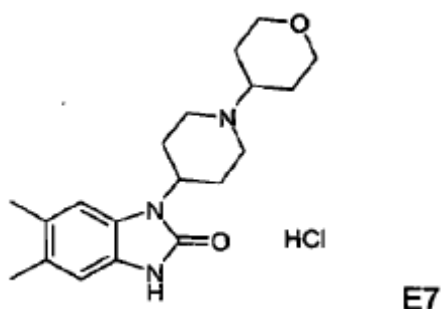
$M+H = 350,08$, $^1\text{H RMN}$ (Sal de HCl) (DMSO- d_6) δ : 11,20 (1H, s), 10,97 (1H, s), 7,87 (1H, s), 6,98 (1H, s), 4,57 (1H, m), 3,98 (2H, dd), 3,58 (2H, d), 3,43 (1H, m), 3,34 (2H, t), 3,21 (2H, q), 2,90 (2H, q), 2,34 (3H, s), 2,07 (2H, d), 1,81 (2H, d), 1,75 (2H, m)

Ejemplo 6. Hidrocloruro de 5-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E6).

5-fluoro-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D30) (0,64mmol, 160mg) en metanol (3ml) se trató bajo argón a temperatura ambiente con tetrahydro-4H-piran-4-ona (1,28 mmol, 128 mg, 2 equivalentes), después tetra-isopropóxido de titanio (1,28 mmol, 364 mg, 2 equivalentes). La mezcla se agitó bajo argón durante 1,5 horas, después se añadió cianoborohidruro de sodio (1,28 mmol, 80,4 mg, 2 equivalentes) y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se cargó en un cartucho SCX, se lavó con 6 CV metanol y se eluyó con 6 CV 2M amoniaco en metanol y diclorometano. El eluato se concentró bajo presión reducida y se purificó 5-100% 2m NH₃ en MeOH/DCM para dar 5-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, que se transformó en la correspondiente sal de HCl (0,27 mmol, 100 mg, 42% de rendimiento), utilizando HCl 1M en dietil éter. M+H = 334,12

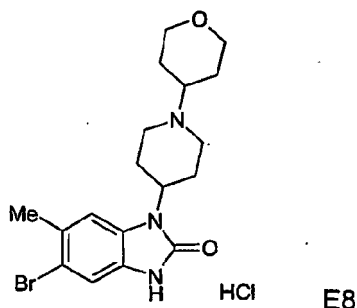
¹H RMN (DMSO-d₆) (base libre) δ: 10,95 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,80 (1H, d), 4,56 (1H, m), 3,99 (2H, dd), 3,59 (2H, d), 3,38 (2H, m), 3,18 (3H, q), 2,86 (2H, q), 2,24 (3H, s), 2,05 (2H, d), 1,87 (2H, d), 1,75 (2H, m)

¹H RMN (DMSO-d₆, sal de HCl) 1,72 (2H, bdq), 1,83 (2H, bd), 2,04 (2H, bd), 2,33 (3H, d, J=2Hz), 2,75 (2H, bq), 3,19 (2H, bq), 3,3-3,5 (5H, m), 4,02 (2H, bd), 6,80 (1H, d, J=10Hz), 7,57 (1H, d, J=7Hz), 10,63 (1H, bs), y 10,93 (1H, s).

15 Ejemplo 7. Hidrocloruro de 5,6-dimetil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1, 3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E7).

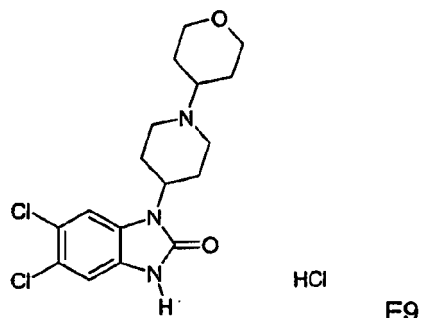
5,6-dimetil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D32) (330mg, 0,6 mmol) como suspensión en diclorometano (10ml) se trató bajo argón a temperatura ambiente con trietilamina (4,2 mmol, 425 mg, 7 equivalentes) y tetrahydro-4H-piran-4-ona (4,2 mmol, 420 mg, 7 equivalentes). Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,2 mmol, 890 mg, 7 equivalentes) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Después se añadieron nuevamente 7 equivalentes de borohidruro fresco y la cetona y se agitó durante 2 horas, 15 minutos. Se añadió metanol (3 ml) y se agitó durante 2 horas. Se añadieron nuevamente 7 equivalentes de borohidruro y la cetona y se agitó durante 3,5 horas. Después se añadió cianoborohidruro de sodio (3 mmol, 188 mg, 5 equivalentes) y la mezcla se permitió que repose durante toda la noche. La mezcla se cargó en un cartucho SCX, se lavó con metanol y eluyó con amoniaco 2M en metanol y diclorometano. El eluato se concentró bajo presión reducida y se sometió a cromatografía para dar 5,6-dimetil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona como un sólido blanco, que se transformó en la correspondiente sal de HCl. M+H = 330,10,

¹H RMN (base libre) (CDCl₃) δ: 9,29 (1H, s), 7,09 (1H, s), 6,89 (1H, s), 4,34 (1H, m), 4,06 (2H, dd), 3,41 (2H, t), 3,13 (2H, d), 2,56 (1H, m), 2,44 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,87-1,60 (6H, m)

Ejemplo 8. Hidrocloruro de 5-bromo-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1, 3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E8).

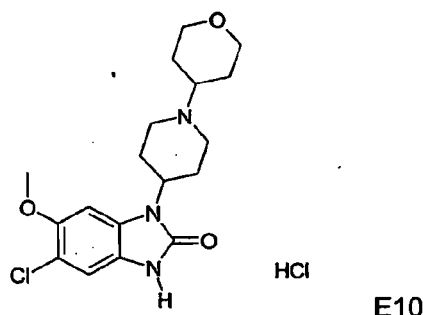
Se añadió 5-bromo-6-metil-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D37) (1,16 mmol, 359 mg) se disolvió en diclorometano (20 ml) y tetrahidropiran-4-ona (8,12 mmol, 7 equivalentes, 813 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (8,12 mmol, 1,72 g, 7 equivalentes) y trietilamina (3,48 mmol, 352 mg, 3 equivalentes, 0,48ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH acuoso (pH 12), y el producto se extrajo con diclorometano (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH acuoso (pH 12), se secaron (MgSO₄) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir el producto crudo. El producto se purificó por cromatografía, eluyendo con 12+M, DCM/50% MeOH en DCM, 00%-50%, 8CVs), para producir 5-bromo-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona como un sólido amarillo pálido (0,3 mmol, 111 mg, 26%). Este se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió HCl (solución 1 M en éter). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,02 mmol, 9mg, 7%)

M H⁺=396,2

15 Ejemplo 9. Hidrocloruro de 5,6-dicloro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1, 3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E9).

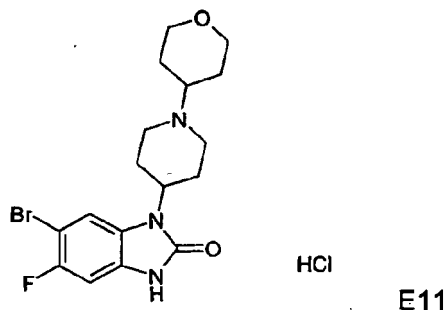
N-(4,5-dicloro-2-aminofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinamina (D39) (140 mg, 0,4 mmol) se disolvió en 10 ml de diclorometano a 0 °C y se añadieron fosgeno (20% en tolueno, 0,25 ml) y trietilamina (0,2 ml, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, después se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El producto se sometió a cromatografía en sílice gel eluyendo con mezclas de metanol-diclorometano, y después además se purificó por MDAP para producir 5,6-dicloro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 22 mg, que se convirtió en la sal de hidrocloruro utilizando HCl 4M en dioxano.

MH⁺ = 370, 372, y 374, 1H RMN (sal de HCl) (DMSO-d₆) δ: 1,72 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,78 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,35 (2H, m), 3,48 (1H, m), 4,01 (2H, m), 4,59 (1H, m), 6,52 (1H, d, J=12Hz), 7,19 (1H, s), 7,88 (1H, s), 10,69 (1H, bs) y 11,42 (1H, s).

Ejemplo 10. Hidrocloruro de 5-cloro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E10).

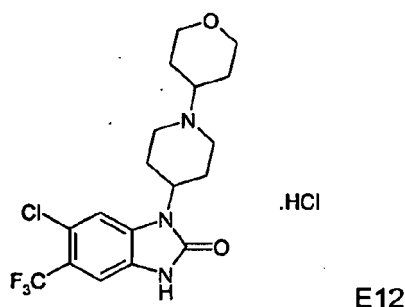
5 Hidrocloruro de 6-metoxi-5-cloro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D50) (30 mg, 0,1 mmol), $\text{Ti}(\text{iPrO})_4$ (0,15 ml, 0,5 mmol), y tetrahidro-4H-piran-4-ona (50 mg, 0,5 mmol) se agitaron juntos a temperatura ambiente durante 1 hora; se añadieron metanol seco (1 ml) seguido por NaBH_3CN (30 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla cruda después se desactivó con metanol y se purificó primero por cromatografía en columna de SCX seguido por cromatografía en gel de sílice (10% metanol- NH_3 -diclorometano) para producir 5-cloro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona. La conversión en el hidrocloruro de dio el compuesto del título, 10 mg, MW = 366 y 368.

10 ^1H RMN. δ (DMSO- d_6) 1,72 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,81 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,96 (2H, m), 4,62 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,36 (1H, s), y 10,89 (2H, bs); quedando no discernibles las señales de 1H en el espectro

Ejemplo 11. Hidrocloruro de 5-fluoro-6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E11).

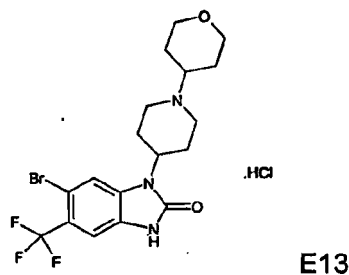
15 A una solución agitada de fluoro-6-bromo-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D46) (50 mg, 0,16 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (112 mg, 1,12 mmol) y trietilamina (49 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (5ml) bajo argón se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (240mg, 1,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con diclorometano (5 ml) se lavó con solución de hidróxido de sodio 0,5N, se secó (MgSO_4) y se concentró en aproximadamente la mitad del volumen ante de añadirse a una columna de gel de sílice que posteriormente se eluyó con 2-20% metanol en diclorometano para producir 5-fluoro-6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona. El producto aislado se convirtió en la sal de hidrocloruro que se obtuvo como un sólido incoloro, 34 mg, 49%. MH^+ = 398, y 400, ^1H RMN (sal de HCl) (DMSO- d_6) δ : 1,24 (2H, m), 1,73 (3H, m), 1,89 (2H, m), 2,03 (2H, m), 2,83 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,58 (2H, m), 3,76 (1H, m), 4,59 (2H,m) 7,04 (1H, d, J=8Hz), 7,94 (1H, d, J=5Hz), 10,89 (1H, bs) y 11,32 (1H, s).

20

Ejemplo 12. Hidrocloruro de 6-cloro-5-trifluorometil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E12).

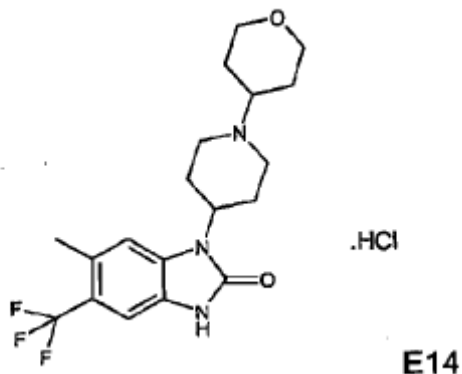
Una solución agitada de 5-cloro-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-4-trifluorometil-1,2-bencenodiamina (D52) (0,34 g, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se trató con carbonil diimidazol (0,29 g, 1,80 mmol) - se añadió en porciones durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 4 horas. La mezcla se calentó hasta un reflujo suave. Después de 18 horas, se añadieron otros 0,29 g, 1,8 mmoles de carbonil diimidazol y la mezcla se mantuvo a reflujo durante otras 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua y salmuera después se secó sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1 a 10% metanol en diclorometano para producir 6-cloro-5-trifluorometil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, que posteriormente se convirtió en la sal de hidrocloruro y se aisló como un polvo color crema. 0,25 g, 73%. MH⁺ = 404 y 406

¹H RMN (sal de HCl) δ (DMSO-d₆) 1,75 (2H, m), 1,94 (2H, m), 2,05 (2H, m), 2,8,4 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,33 (2H, m; parcialmente oscurecido por la señal de H₂O), 3,43 (1H, m), 3,62 (2H, m), 4,01 (2H, m), 4,63 (1H, m), 7,33 (1H, s), 8,27 (1H, s), 10,88 (1H, bs) y 11,50 (1H, s).

Ejemplo 13. Hidrocloruro de 6-bromo-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E13).

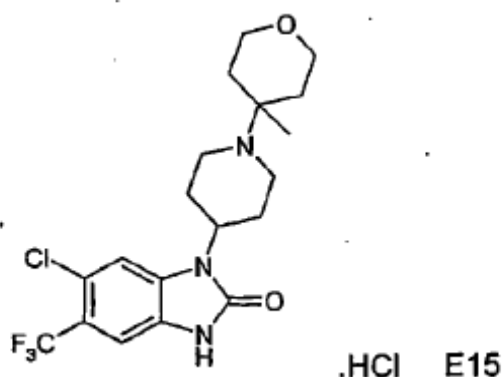
Una solución agitada de 5-bromo-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-4-(trifluorometil)-1,2-bencenodiamina (D55) (0,34 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol) seguido por cloroformato de etilo (40 mg, 0,38 mmol) y después se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en dimetilformamida, se trató con más diisopropiletilamina (0,12 ml) y se calentó a 150°C durante 0,75 horas. La solución después se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter para producir 6-bromo-1-((4-(4-piperidinyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)amino)-5-(trifluoromethyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one como un sólido beige. Este se convirtió en su sal de HCl como un sólido beige (55 mg, 33%). MH⁺ = 448, 450.

¹H RMN base libre (400MHz, d⁶DMSO) δ: 1,39-1,52 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 4H), 2,20-2,40 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,94-3,08 (m, 2H), 3,23-3,35 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,10-4,22 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 11,30 (br s, 1H).

Ejemplo 14. Hidrocloruro de 6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E14).

Hidrocloruro de 6-metil-1-(4-piperidinil)-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D60) (2,2mmol), se disolvió en 1,2-dicloroetano (50 ml) y trietilamina (7 ml), tetrahydro-4H-piran-4-ona (7 equivalentes, 15,4 mmol, 1,4 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (7 equivalente, -3,2 g) se añadieron en ese orden a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se desactivó con 10 ml de NaHCO₃ (solución saturada) y se diluyó con diclorometano; las dos fases se separaron y el disolvente orgánico se evaporó para producir el producto crudo. El crudo obtenido se disolvió nuevamente en 1,2-dicloroetano (50 ml) y se añadieron trietilamina (7 ml), tetrahydro-4H-piran-4-ona (7 equivalentes, 15,4 mmol, 1,4 ml), triacetoxiborohidruro de sodio (7 equivalentes, -3,2 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de la reacción se desactivó con 10 ml de NaHCO₃ (solución saturada) y se diluyó con diclorometano; las dos fases se separaron y el disolvente orgánico se evaporó para producir el producto crudo que se purificó por cromatografía (metanol-NH₃-diclorometano) para producir 6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona, 240 mg, 30%, M⁺ + H = 384, que posteriormente se convirtió en la sal de hidrocloruro utilizando solución de HCl (1M en dietil éter, 2 equivalentes).

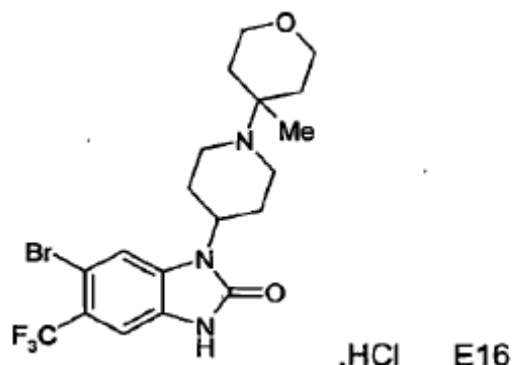
¹H RMN δ (DMSO, 400 MHz, base libre) 1,459(2H, m), 1,688(4H, t), 2,291 (4H, m), 2,452 (3H, s), 3,023 (2H, d), 3,252 (2H, t), 3,903 (2H, dd), 4,112 (1H, m ancha), 7,161 (1H, d), 7,291 (1H, d), 11,1 (1H, s ancha); quedando no discernibles las señales de 1H en el espectro

Ejemplo 15. Hidrocloruro de 6-cloro-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E15).

Una solución de 4-[4-[6-cloro-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il]-1-piperidinil]tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (D65, 160mg, 0,37mmol) en tetrahydrofurano (5ml) se trató con bromuro de metilmagnesio (3M en dietil éter, 1,0ml, 3,0 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente la solución se dividió entre solución acuosa de sal de Rochelle y diclorometano, y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de metanol-diclorometano para producir el compuesto del título, que se aisló como la sal de hidrocloruro triturada a partir de dietil éter (110mg). MH⁺ = 418 y 420,

¹H RMN (sal de HCl) δ (d⁶DMSO): 1,4 (3H, s), 2,0 (6H, m), 2,8 (2H, m), 3,2 (2H, m), 3,4 (2H, m), 3,6 (2H, m), 3,9 (2H, m), 4,7 (1H, m), 7,3 (1H, s), 7,9 (1H, s), 10,30 (1H, bs) y 11,5 (1H, s).

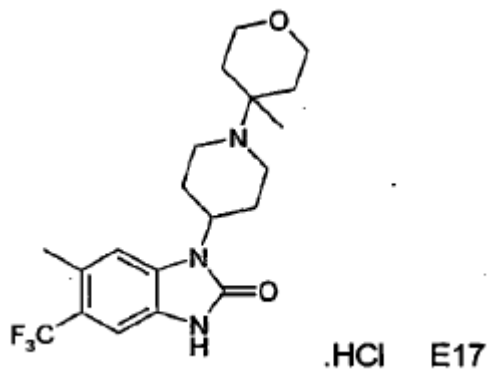
Ejemplo 16. Hidrocloruro de 6-bromo-1-[1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E16).



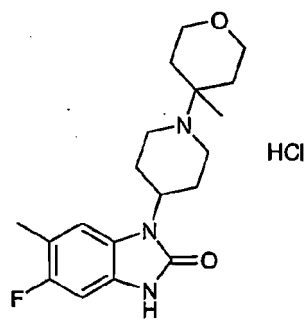
5 Una suspensión agitada de 4-[4-[6-bromo-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinil] tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (D70, 100mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (8ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con solución de bromuro de metilmagnesio 3M en dietil éter (0,15ml, 0,46 mmol) y el material insoluble se disolvió rápidamente. Se añadió más solución de bromuro de metilmagnesio después de un total de 50 minutos (0,15ml) y un total de 70 minutos (0,20ml). Después de otros 15 minutos la mezcla de la reacción se enfrió hasta 0°C y se trató en gotas con solución acuosa de NH₄Cl 1M (3ml), después se diluyó con agua (15ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Este se convirtió en su sal de HCl como un sólido blanco (95mg, 90%).

¹H RMN (base libre) δ (CDCl₃, 400 MHz): 10,37 (1H, br s), 7,55 (1H, s), 7,46 (1H, s), 4,37-4,24 (1H, m), 3,98-3,90 (2H, m), 3,62-3,53 (2H, m), 3,16 (2H, d), 2,38-2,25 (4H, m), 1,92-1,75 (4H, m), 1,62-1,52 (2H, m), 1,04 (3H, s).

15 **Ejemplo 17. Hidrocloruro de 6-metil-1-[1-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E17).**



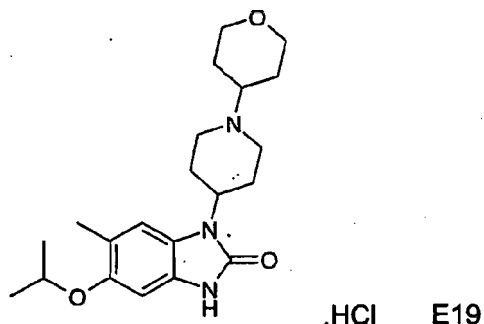
20 4-[4-[6-metil-2-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il]-1-piperidinil]tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo (D71, 200 mg, 0,47 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se añadió MeMgBr (5 equivalentes, 2,3 mmol, -0,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió MeMgBr (5 equivalentes) nuevamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se desactivó con solución de NH₄Cl. El tetrahidrofurano se eliminó por presión reducida y se añadió agua, después la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano seguido por acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y el disolvente se evaporó para producir el compuesto del título que se purificó por cromatografía (acetato de etilo-n-hexano) para producir un sólido blanco, 50 mgs, 26%. El compuesto del título posteriormente se convirtió en la sal de hidrocloruro utilizando solución de HCl (1 M en Et₂O, 2 equivalentes). ¹H RMN δ (d⁶DMSO, 400 MHz, base libre): 0,955 (3H, s), 1,470 (2H, m ancha), 1,681 (4H, m), 2,170 (2H, t), 2,294 (2H, m), 2,458 (3H, s), 3,053 (2H, d), 3,438 (2H, m), 3,764 (2H, m), 4,106 (1H, m), 7,161 (1H, s), 7,288 (1H, s), 11,1 (1H, s ancha).

Ejemplo 18. Hidrocloruro de 5-fluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E18)

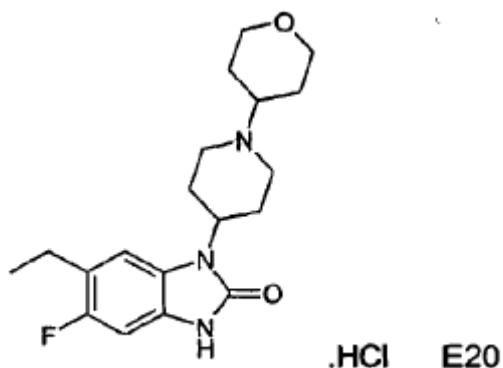
4-[4-(5-fluoro-6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidin-1-il]tetrahydro-2H-piran-4-carbonitrilo (D72, 300mg) en tetrahidrofurano (10ml) se trató con solución de bromuro de metilmagnesio 3M en tetrahidrofurano (1,4ml) durante 5 minutos y se agitó durante 1 hora, después se trató con solución saturada de cloruro de amonio (5ml). La mezcla se trató con diclorometano y agua. La capa de diclorometano se separó, se secó pasando a través de un cartucho de hidromatriz y el disolvente se eliminó. El sólido blanco de Et₂O se disolvió en una mezcla de metanol y diclorometano y se trató con cloruro de hidrógeno en éter. El disolvente se eliminó y el compuesto del título como un sólido blanco (211mg) a partir de éter. M⁺ 348

¹H RMN (sal de HCl) δ (d⁶DMSO): 1,39 (3H, s), 1,9 (4H, m), 2,10 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,87 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,45 (2H, m), 3,6 (oscurecido), 3,9 (2H, m), 4,6 (1H, m), 6,80 (1H, d), 7,68 (1H, d) 10,25 (1H, s), 10,9 (1H, s).

¹⁹F RMN δ (d⁶DMSO): 125,69

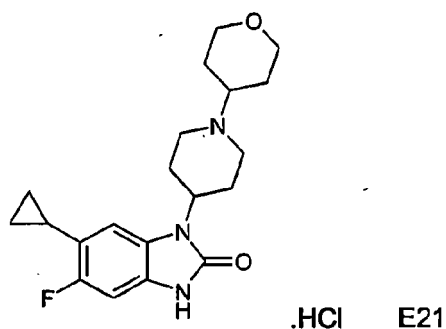
Ejemplo 19. Hidrocloruro de 6-metil-5-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E19)

Una solución de 6-metil-5-[(1-metiletil)oxi]-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D77) (supuesto 0,14mmol – material crudo) en diclorometano (2ml) se trató con tetrahydro-4H-piran-4-ona (1,4mmol, 140mg, 10 equivalentes) y trietilamina (1,4mmol, 141,7mg, 10 equivalentes) a temperatura ambiente bajo argón, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,4mmol, 296,8mg, 10 equivalentes) y la mezcla se permitió que se agite durante 3 horas y que repose durante toda la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se trató con hidróxido de sodio acuoso de manera que el pH se mantuviera alrededor de 12. La fase acuosa se extrajo, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución acuosa de hidróxido de sodio (pH - 12), se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (metanol / diclorometano, 0-10% 5CV) para dar una goma, que se disolvió en diclorometano y metanol, se trató con cloruro de hidrógeno etéreo, después se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como su sal de hidrocloruro – sólido blanco (0,071 mmol, 29mg, 51% de rendimiento). M+H 374,1.

Ejemplo 20. Hidrocloruro de 6-etil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro 2H-bencimidazol 2-ona (E20)

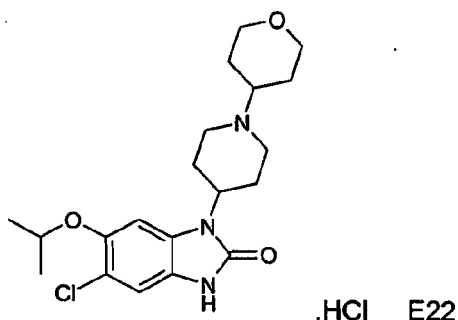
Una solución agitada de (2-amino-5-etil-4-fluorofenil)-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]amina (D80, 230mg, 0,71mmol) en diclorometano (10ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con carbonil diimidazol (345mg, 2,13mmol) y se agitó durante toda la noche bajo argón. La mezcla se lavó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas se recolectaron y se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo sólido se recristalizó a partir de dietil éter y se recolectó por filtración para producir 140mg de base libre transparente (0,4 mmol, 57% de rendimiento). La base libre se disolvió en metanol y se añadió HCl 1M en solución de dietil éter (1ml). La sal de hidrocloruro se recuperó por evaporación del disolvente. $MH^+ = 348$ y 349.

1H RMN (sal de HCl) δ (CD_3OD , 400MHz): 1,3 (3H, t), 1,85 (2H, m), 2,1 (4H, m), 2,7 (2H, m), 2,85 (2H, q), 3,25 (2H, m), 3,5 (3H, m), 3,75 (2H, m), 4,1 (2H, m), 4,55 (1H, m), 6,8 (1H, d), 7,2 (1H, d); quedando las señales de 1H no discernibles en el espectro

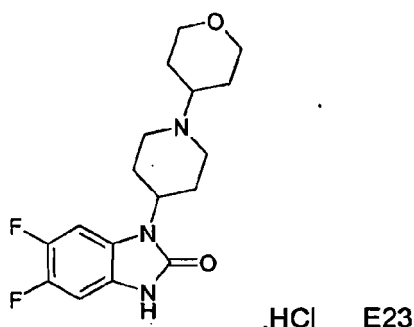
Ejemplo 21. Hidrocloruro de 6-ciclopropil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E21)

Una mezcla agitada de 5-ciclopropil-4-fluoro-N-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D82, 0,33g, 1,0 mmol) y carbonil diimidazol (0,32g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20ml) se calentó bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25ml) y se lavó con agua (x4) y salmuera (x2), después se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietil éter, y el sólido se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color crema (242mg, 67%). Este se suspendió en etanol (8ml) y se trató con 1M HCl/dietil éter (3ml) para dar una solución transparente, que se concentró al vacío hasta sequedad para dar la sal de HCl del compuesto del título como un polvo de color crema. $M+H$ 360,0.

1H RMN (sal de HCl) δ (CD_3OD , 400MHz): 0,75-0,80 (2H, m), 0,93-1,00 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,03-2,20 (5H, m), 2,78-2,92 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,40-3,60 (3H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,10 (2H, dd), 4,50-4,62 (1H, m), 6,80 (1H, d), 6,93 (1H, d).

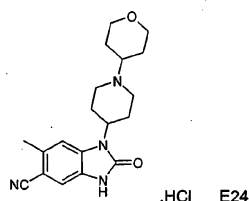
Ejemplo 22. Hidrocloruro de 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E22)

5 Una solución de 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D87, 94mg, 0,30mmol) en diclorometano (3ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (0,213g, 0,21 mmol, 7 equivalentes), triacetoxiborohidruro de sodio (0,445g, 0,21 mmol, 7 equivalentes) y trietilamina (0,101g, 1 mmol, 3 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante toda la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con solución acuosa de NaOH (pH12). El lavado de NaOH se extrajo con diclorometano (x2) y el extracto combinado se lavó con solución acuosa de NaOH, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por MDAP para producir el compuesto del título como un sólido blanco (14mg, 0,04mol, 13%). M⁺ + H = 394,2. 1H RMN (sal de HCl) δ (d⁶DMSO, 400MHz): 1,27 (6H, d), 1,68-1,80 (2H, m), 1,93 (2H, br d), 2,02 (2H, br d), 2,72-2,87 (2H, m), 3,10-3,22 (2H, m), 3,55-3,66 (2H, m), 3,99 (2H, br d), 4,5-4,60 (1 H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,32 (1H, s), 10,35 (1H, br s), 11,00 (1 H, s). quedando las señales de ¹H no discernibles en el espectro.

Ejemplo 23. Hidrocloruro de 5,6-difluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1, 3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E23)

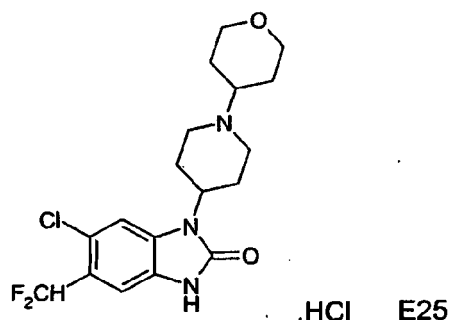
15 Una solución de sal de acetato de 5,6-difluoro-1-(4-piperidinil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D89, 0,51 mmol, 159mg) en tetrahidrofurano (10ml) se trató con trietilamina (2,55mmol, 258mg, 5 equivalentes) y tetrahidro-4H-piran-4-ona (2,55mmol, 255mg, 5equivalentes) bajo argón a temperatura ambiente, después se añadió cianoborohidruro de sodio (2,55mmol, 160mg, 5equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se añadió metanol (5ml) y se agitó durante 4 horas. La mezcla se permitió que repose durante 7 días, después se añadió ácido acético (10equivalentes), se agitó durante 1 hora y la mezcla estuvo en reposo durante el fin de semana. La mezcla se concentró al vacío y el compuesto del título se aisló como un sólido blanco a partir del residuo por cartucho SCX, después se transformó en su sal de hidrocloruro (1ml HCl/éter (1 M) + 5 ml DCM), sólido blanco (0,14mmol, 53mg, 28% de rendimiento total). M+H 338,2.

25 ¹H RMN (sal de HCl) (D₂O): 7,15(1H, t), 7,0(1H, t), 4,4(1H, m), 4,0(2H, dd), 3,68(2H, d), 3,5(3H, m), 3,13(2H, t), 2,6(2H, dq), 2,1(2H, d), 2,0 (2H, d), 1,75(2H, dq).

Ejemplo 24. Hidrocloruro de 6-metil-2-oxo-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-5-carbonitrilo (E24)

Una solución de 6-metil-2-oxo-1-(4-piperidinil)-2,3-dihidro-1 H-bencimidazol-5-carbonitrilo. (D94) (1mmol, 256mg) en diclorometano (10ml) se trató con tetrahidro-4H-piran-4-ona (10mmol, 1,0g, 10equivalentes) y trietilamina (3mmol, 303,6mg, 3 equivalentes) a temperatura ambiente bajo argón, después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10mmol, 2,12g, 10 equivalentes) y la mezcla se permitió que se agite durante 6,5 horas y que repose durante toda la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se trató con hidróxido de sodio acuoso de manera que el pH se mantuviera alrededor de 12. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de hidróxido de sodio (pH 12), se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (metanol/diclorometano) para dar una goma que se disolvió en diclorometano y metanol, se trató con cloruro de hidrógeno (en éter, 2M) después se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como su sal de hidrocloruro – sólido beige (0,22mmol, 83mg, 22% de rendimiento). M+H 341,1.

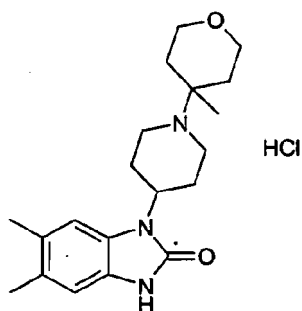
¹H RMN (sal de HCl) δ (DMSO, 400MHz): 11,27 (1H, s), 10,7 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,32 (1H, s), 4,6 (1H, m), 4,0 (2H, dd), 3,6 (2H, d), 3,3 (2H, m), 3,17 (2H, m), 2,83 (2H, q), 2,03 (2H, d), 1,92 (2H, d), 1,74 (2H, m)

15 Ejemplo 25. Hidrocloruro de 6-cloro-5-(difluorometil)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E25)

Una solución agitada de 5-cloro-4-(difluorometil)-N-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,2-bencenodiamina (D98, 180mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (8ml) a temperatura ambiente bajo argón se trató con N,N-diisopropiletilamina (0,18ml, 1,0 mmol) seguido por cloroformato de etilo (65mg, 0,60 mmol) y se mantuvo durante 1 hora. La solución se concentró al vacío y el residuo se disolvió en dimetilformamida (5ml) y se calentó a 150°C bajo argón durante 1,5 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se trató con solución de Na₂CO₃ al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó y se concentró al vacío para dejar un sólido naranja, que se lavó con dietil éter. El sólido restante se convirtió en su sal de HCl, que nuevamente se lavó con dietil éter para producir la sal de HCl del compuesto del título como un sólido amarillo pálido (92mg, 47%).

¹H RMN (base libre) δ (CDCl₃, 400MHz): 1,55-1,95 (6H, m), 2,30-2,45 (4H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 3,10-3,20 (2H, m), 3,41 (2H, t), 4,00-4,12 (2H, m), 4,28-4,40 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 54 Hz), 7,35 (1H, s), 7,39 (1H, s), 10,04 (1H, br s).

ejemplo 26. Hidrocloruro de 5,6-dimetil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (E26)



5 Una solución de 5,6-dimetil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-1,2,3,6-tetrahydro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona (D102) como sal de hidrocloruro (0,2mmol, 75mg) en metanol (7 ml) se trató bajo argón con 10% paladio sobre carbón y se agitó bajo 50PSI de presión de hidrógeno durante 4 días. El catalizador se filtró y la mezcla se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,07mmol, 27mg, 35% de rendimiento). M+H 344,3

^1H RMN (sal de HCl) δ (DMSO, 400MHz): 10,65 (1H, s), 7,68 (1H, s), 6,77 OH, s), 4,61 (1H, t), 3,88 (2H, dd), 3,59 (2H, d), 3,44 (2H, t), 3,17 (2H, q), 2,95 (2H, q), 2,23 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,83 (integración no clara, m), 1,35 (3H, d)

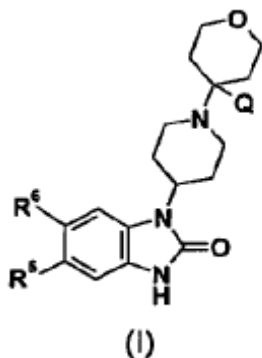
Todos los ^1H & ^{19}F RMN son consistentes con las estructuras que se muestran.

10 Todas la publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación se incorporan en la presente memoria por referencia como si cada publicación individual estuviera específicamente e individualmente indicada para ser incorporada por referencia en la presente memoria como completamente expuesta.

15 La solicitud de la que esta descripción y reivindicaciones forman parte, puede utilizarse como base de prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente memoria. Pueden tomar la forma del producto, composición, proceso o reivindicaciones de uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin límite, una o más de las siguiente reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo:



- 5 en la que:

- R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, y ciano;

10 - R⁶ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con uno o más átomos de flúor, y ciano; y

- Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

2. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1 en el que R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, y ciano.

15 3. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1 en la que R⁵ se selecciona de flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, metiletiloxi, ciano, difluorometilo y trifluorometilo.

4. Un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R⁶ se selecciona de cloro, bromo, fluoro, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄ sustituido con uno o más átomos de flúor.

20 5. Un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en el que R⁶ se selecciona de cloro, bromo, flúor, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, metiletiloxi, trifluorometoxi y trifluorometilo.

6. Un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que Q es hidrógeno o metilo.

25 7. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1 que se selecciona de:

6-cloro-5-fluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-cloro-5-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

6-cloro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

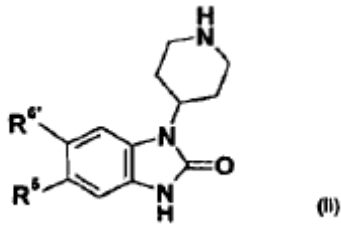
6-metil-5-(metiloxi)-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

30 5-cloro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

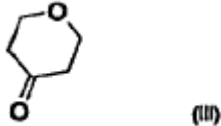
5-fluoro-6-metil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

5,6-dimetil-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona

- 5-bromo-6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 5,6-dicloro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 5-cloro-6-metoxi-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 5-fluoro-6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 5 6-cloro-5-trifluorometil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 6-bromo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 6-metil-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 6-cloro-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 6-bromo-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 10 6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-5-(trifluorometil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 5-fluoro-6-metil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 6-metil-5-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 6-etil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 6-ciclopropil-5-fluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 15 5-cloro-6-[(1-metiletil)oxi]-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 5,6-difluoro-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2 H-bencimidazol-2-ona
 6-metil-2-oxo-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-carbonitrilo
 6-cloro-5-(difluorometil)-1-[1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 5,6-dimetil-1-[1-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona
 20 y sales y solvatos de los mismos.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo farmacéuticamente aceptable de la misma.
9. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.
- 25 10. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de una afección que requiere el agonismo de un receptor muscarínico M1.
11. Un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de un trastorno psicótico o deterioro cognitivo.
- 30 12. Uso de un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección que requiere agonismo de un receptor muscarínico M1.
13. Uso de un compuesto según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico o deterioro cognitivo.
- 35 14. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo según lo definido en la reivindicación 1, proceso que se selecciona de:
- proceso (A1) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (II)



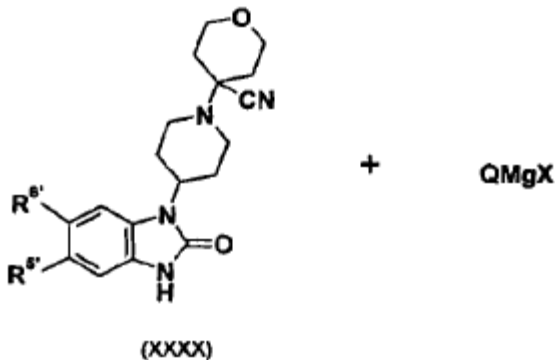
con un compuesto de fórmula (III)



5 en el que R^{5'}, es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵ y R^{6'}, es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, en condiciones apropiadas para la alquilación reductora;

y

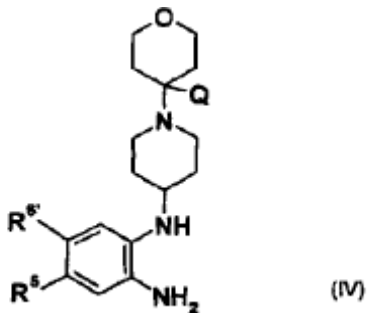
10 - proceso (A2) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una fuente de cianuro para formar el intermediario ciano (XXXX) que puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard de alquilo QMgX para formar los compuestos de fórmula (I)



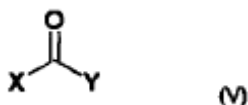
en la que R^{5'} es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵, R^{6'} es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, y Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ en condiciones apropiada para las reacciones de Grignard;

15 y

- proceso (B) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (IV)



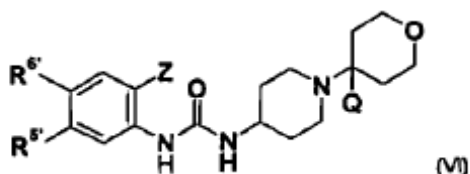
Con un compuesto de fórmula (V)



5 en el que R⁵ es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y X e Y ambos representan grupos salientes opcionalmente en un disolvente inerte, opcionalmente en presencia de una base, y opcionalmente con calentamiento;

y

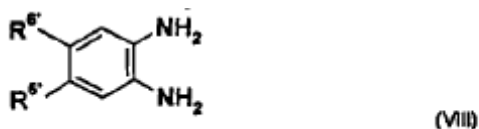
- proceso (C) que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula (VI)



10 Con un catalizador de paladio o cobre (VII) para realizar la ciclación intramolecular, en la que R⁵ es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y Z es un grupo saliente tal como bromo, yodo, cloro o triflato;

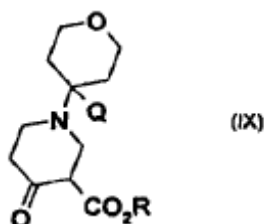
Y

-proceso (D) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (VIII)



15

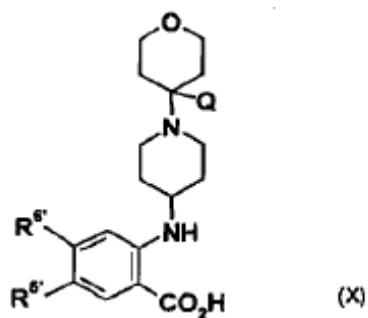
Con un compuesto de fórmula (IX)



20 en la que R⁵ es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵ y R⁶ es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y R es un grupo alquilo C₁₋₅ mediante el calentamiento en un disolvente inerte, por ejemplo xileno, seguido por la reducción del enlace doble de piperidina;

y

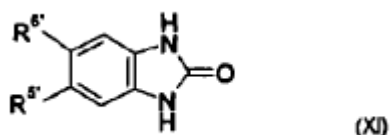
- proceso (E) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (X)



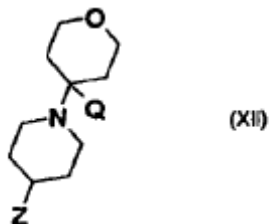
Con un reactivo/combinación de reactivos para realizar la redistribución de Curtius del compuesto (X), seguido por la ciclación intramolecular;

- 5 en la que R^{5'} es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵ y R^{6'} es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶ y Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; y

- proceso (F) que comprende acoplar un compuesto de fórmula (XI)



Con un compuesto de fórmula (XII)



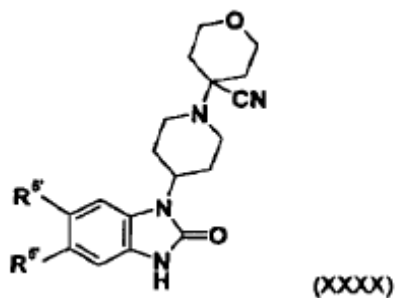
- 10 en la que R^{5'} es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵ y R^{6'} es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶, Q es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y Z es hidroxilo o un grupo saliente en condiciones de alquilación o reacción de Mitsunobu

y opcionalmente a partir de allí, para cualquiera de los procesos anteriores:

- eliminar cualquier grupo protector; y/o

- 15 - convertir un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

15. Un compuesto de fórmula (XXXX) o una sal o solvato del mismo:



- 20 en la que R^{5'} es un grupo R⁵ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁵ y R^{6'} es un grupo R⁶ según lo definido en la reivindicación 1, o un grupo convertible en R⁶.