

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 387**

51 Int. Cl.:

C07D 213/30	(2006.01)	C07D 213/61	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 213/53	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01)	A61K 31/4375	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61P 3/04	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)	C07D 213/42	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 213/48	(2006.01)
C07D 213/38	(2006.01)	C07D 213/57	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 213/65	(2006.01)
C07D 213/55	(2006.01)		
C07D 213/56	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2003 E 03809734 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2013 EP 1558578**

54 Título: **Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la MCH y medicamentos que contienen estos compuestos**

30 Prioridad:

31.10.2002 DE 10250708

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.07.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO.
KG (100.0%)
55216 Ingelheim am Rhein , DE**

72 Inventor/es:

**MÜLLER, STEPHAN-GEORG;
STENKAMP, DIRK;
ARNDT, KIRSTEN;
ROTH, GERALD, JUERGEN;
LOTZ, RALF, RICHARD, HERMANN;
LEHMANN-LINTZ, THORSTEN;
LENTER, MARTIN;
LUSTENBERGER, PHILIPP y
RUDOLF, KLAUS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 413 387 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

Nuevos compuestos de alquino con efecto antagónico de la MCH y medicamentos que contienen estos compuestos

5 Son objeto de la presente invención nuevos compuestos de alquino, sus sales de tolerancia fisiológica. Otro objeto de esta invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la invención para preparar un medicamento para influir sobre el comportamiento alimentario así como para reducir el peso corporal y/o para impedir un aumento del peso corporal de un mamífero. También son objeto de esta invención composiciones y medicamentos, que contienen en cada caso un compuesto de acuerdo con la invención, así como un procedimiento para su preparación.

10

Antecedentes de la invención

15 La ingestión de alimentos y su transformación en el cuerpo desempeñan un papel existencial en la vida de todos los seres vivos. Por ello, las alteraciones en la ingestión y transformación de alimentos por lo general producen trastornos y también enfermedades. La modificación de las costumbres de vida y alimentación, especialmente en los países industrializados, ha favorecido la obesidad en las últimas décadas. La obesidad genera automáticamente en los implicados una limitación de su movilidad y una disminución de su calidad de vida. Como agravante, la obesidad con frecuencia conlleva otras enfermedades, como por ejemplo diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, arteriosclerosis y enfermedades coronarias del corazón. Además, ya tan sólo el elevado peso corporal genera una mayor carga del aparato de sostén y motriz, lo que puede producir enfermedades y trastornos crónicos, como artritis u osteoartritis. Por lo tanto, la obesidad representa un grave problema de salud para la sociedad.

25 El concepto obesidad significa un exceso de tejido adiposo. En este contexto, básicamente la obesidad debe considerarse como cualquier mayor grado de adiposidad que genere un riesgo para la salud. Sin embargo, no es posible definir con exactitud quién es un individuo normal y quién sufre de obesidad, pero es probable que el riesgo de salud que implica la obesidad aumente en forma continua con mayor adiposidad. A fin de simplificar y en relación con la presente invención, se considera preferentemente que un individuo sufre de obesidad si presenta un índice de masa corporal (BMI = body mass index), definido como el peso corporal medido en kilogramos dividido por la estatura (en metros) al cuadrado, superior a un valor de 25, especialmente superior a 30.

30 Actualmente no existe una forma de tratamiento convincente para la reducción efectiva del peso corporal, salvo la actividad física y el cambio de alimentación. Pero dado que la obesidad es un alto factor de riesgo en la generación de patologías graves e incluso con peligro de vida, es tanto más importante poner a disposición principios activos farmacéuticos para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad. Un principio propuesto últimamente es el uso terapéutico de antagonistas de la HCM (entre otros, documentos WO 01/21577, WO 01/82925).

35 La hormona concentradora de melanina (*melanin-concentrating hormone*, MCH) es un neuropéptido cíclico compuesto por 19 aminoácidos. En mamíferos es sintetizada predominantemente en el hipotálamo y desde allí llega a otras zonas del cerebro a través de las proyecciones de neuronas hipotalámicas. Su actividad biológica se transmite en el hombre a través de dos diferentes receptores acoplados con la proteína G (GPCRs) de la familia de los GPCRs emparentados con la rodopsina, los receptores 1 y 2 de la MCH (MCH-1R, MCH-2R).

40 Estudios de la función de la MCH en modelos animales proporcionan buenos indicios del papel del péptido en la regulación del equilibrio energético, es decir, la modificación de actividad metabólica y la ingestión de alimentos [1, 2]. A modo de ejemplo, después de la aplicación intraventricular de MCH en ratas, aumenta la ingestión de alimentos en comparación con animales de control. Paralelamente, las ratas transgénicas que producen mayor cantidad de MCH que los animales de control, presentan después de administrárselas una dieta rica en grasas un claro aumento de peso que los animales con un nivel de MCH no modificado. Encontradamente. También pudo determinarse que existe una correlación positiva entre las fases de mayor ansiedad por alimento y la cantidad de ARNm de MCH en el hipotálamo de ratas. Sin embargo, los experimentos con MCH en ratones inactivados aclaran especialmente la función de la MCH. Una pérdida del neuropéptido produce animales más delgados con menor cantidad de grasa, que ingieren notablemente menor cantidad de alimento que los animales de control.

45 Los efectos anoréxicos de la MCH se transmiten en roedores a través del MCH-1R acoplado con $G_{\alpha s}$ [3-6]. En contraposición al primate, al hurón y al perro, hasta el momento no se pudo probar la existencia de un segundo receptor. Tras la pérdida del MCH-1R, los ratones inactivados poseen menor cantidad de grasa, un mayor desgaste de energía y, en contraposición a animales de control, no presentan aumento de peso con dieta rica en grasas. Otro indicio de la importancia del sistema MCH-MCH-1R en la regulación del equilibrio energético se obtiene de los experimentos con un antagonista del receptor (SNAP-7941) [3]. En ensayos de larga duración, los animales tratados con el antagonista pierden peso notablemente.

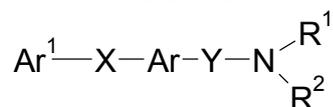
50 Además de su efecto anoréxico, se logran otros efectos ansiolíticos y antidepresivos en ensayos de comportamiento con ratas [3] con el antagonista del MCH-1R SNAP-7941. Con ello se dispone de claros indicios de que el sistema MCH-MCH-1R no sólo interviene en la regulación del equilibrio energético, sino también en la afectividad.

65

Bibliografía:

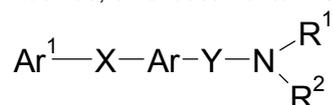
1. Qu, D., et al., *A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour*. Nature, 1996. **380**(6571): p. 243–7.
2. Shimada, M., et al., *Mice lacking melanin-concentrating hormone are hypophagic and lean*. Nature, 1998. **396**(6712): p. 670–4.
3. Borowsky, B., et al., *Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist*. Nat med, 2002. **8**(8): p. 825–30.
4. Chen, Y., et al., *Targeted disruption of the melanin-concentrating hormone receptor-1 results in hyperphagia and resistance to diet-induced obesity*. Endocrinology, 2002. **143**(7): p. 2469–77.
5. Marsh, D.J., et al., *Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2002. **99**(5): p. 3240–5.
6. Takekawa, S., et al., *T-226296: A novel, orally active and selective melanin-concentrating hormone receptor antagonist*. Eur. J. Pharmacol., 2002. **438**(3): p. 129–35.

En la bibliografía de patentes se proponen determinados compuestos amino como antagonistas de la MCH. Así, en el documento WO 01/21577 (Takeda) se describen compuestos de fórmula



en la cual Ar¹ significa un grupo cíclico, X un espaciador, Y un enlace o un espaciador, Ar un anillo aromático, que puede estar condensado con un anillo no aromático, R¹ y R² significan, de modo independiente entre sí, H o un grupo hidrocarbonado, en donde R¹ y R², junto con el átomo de N adyacente, pueden formar un heteroanillo que contenga N y R² con Ar también pueden formar un anillo espirocíclico, R junto con el átomo de N e Y pueden formar un heteroanillo que contenga N, como antagonistas de la MCH para el tratamiento de la obesidad, entre otros.

Además, en el documento WO 01/82925 (Takeda) se describen asimismo compuestos de fórmula



en la cual Ar¹ significa un grupo cíclico, X e Y grupos espaciadores, Ar un anillo aromático policíclico condensado opcionalmente sustituido, R¹ y R² significan, de modo independiente entre sí, H o un grupo hidrocarbonado, en donde R¹ y R² junto con el átomo de N adyacente, pueden formar un anillo heterocíclico que contenga N y R² junto con el átomo de N adyacente e Y pueden formar un heteroanillo que contenga N, como antagonistas de la MCH para el tratamiento de la obesidad, entre otros.

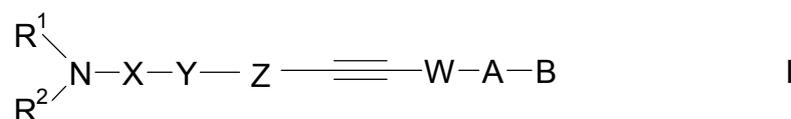
Misión de la invención

La presente invención tiene por misión indicar nuevos compuestos de alquino, especialmente aquellos que posean una actividad como antagonistas de la MCH. Además, es misión de esta invención poner a disposición nuevos compuestos de alquino, que permitan influir sobre el comportamiento de la ingestión de alimentos en mamíferos y lograr especialmente en mamíferos una reducción del peso corporal y/o evitar un aumento del peso corporal.

Además, es misión de la presente invención proporcionar nuevos medicamentos apropiados para la profilaxis y/o tratamiento de síntomas y/o enfermedades causadas por la MCH o que presentan otra relación causal con la MCH. En particular, esta invención tiene por misión poner a disposición medicamentos para el tratamiento de trastornos metabólicos, como la obesidad y/o diabetes, así como de enfermedades y/o trastornos relacionados con la obesidad y diabetes. Otras misiones de la presente invención se refieren a la indicación de usos ventajosos de los compuestos de acuerdo con la invención. Asimismo es misión de esta invención poner a disposición un procedimiento para la preparación de los compuestos de alquino conformes a la invención. Para el especialista resultan otras misiones de la presente invención directamente de las explicaciones anteriores y siguientes.

Objeto de la invención

Un primer objeto de la presente invención son compuestos de alquino de fórmula general I



en la cual

R¹, R² independientemente entre sí, significan H, un grupo alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₇ eventualmente sustituido con el radical R¹¹, en donde un grupo

-CH₂- puede estar sustituido en la posición 3 ó 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros con -O-, -S- o -NR¹³-, o un radical fenilo o piridinilo eventualmente mono- o poli-sustituido con el radical R¹² y/o monosustituido con nitro, o

R¹ y R² forman un puente alquileo C₂₋₈, en el que

- uno o dos grupos -CH₂-, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por -CH=N- o -CH=CH- y/o
- uno o dos grupos -CH₂-, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por -O-, -S-, -SO-, -(SO₂)-, -C=N-R¹⁸, -C=N-O-R¹⁸, -CO-, -C(=CH₂)- o -NR¹³- de tal modo que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

en donde en el puente alquileo definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R¹⁴, y

en donde el puente alquileo definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo- o hetero-cíclicos iguales o diferentes de tal modo que la unión entre el puente alquileo y el grupo Cy se realice

- a través de un enlace sencillo o doble,
- a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,
- a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclico condensado, en donde Cy se elige del grupo consistente en cicloalquilo C₄₋₇, fenilo y tienilo; o
- a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,

X significa un enlace sencillo o un puente alquileo C₁₋₆, en el cual

- un grupo -CH₂- puede estar reemplazado por -CH=CH- o -C≡C- y/o
- uno o dos grupos -CH₂-, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- o -NR⁴- de tal modo que en cada caso dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

en donde el puente X puede estar unido con R¹ con inclusión del átomo de N unido con R¹ y X, formando un grupo heterocíclico, en donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R² bajo inclusión del átomo de N unido con R² y X, formando un grupo heterocíclico, y

en donde dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N del puente alquileo pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileo C₁₋₄ adicional, y

en donde un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰ y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalqueno C₄₋₇ y cicloalquenoil C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, en donde dos sustituyentes de alquilo y/o alqueno pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

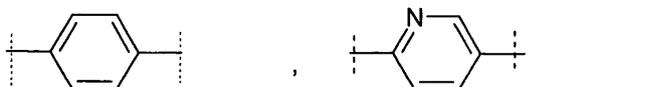
W, Z independientemente entre sí, significan un enlace sencillo o un puente alquileo C₁₋₄,

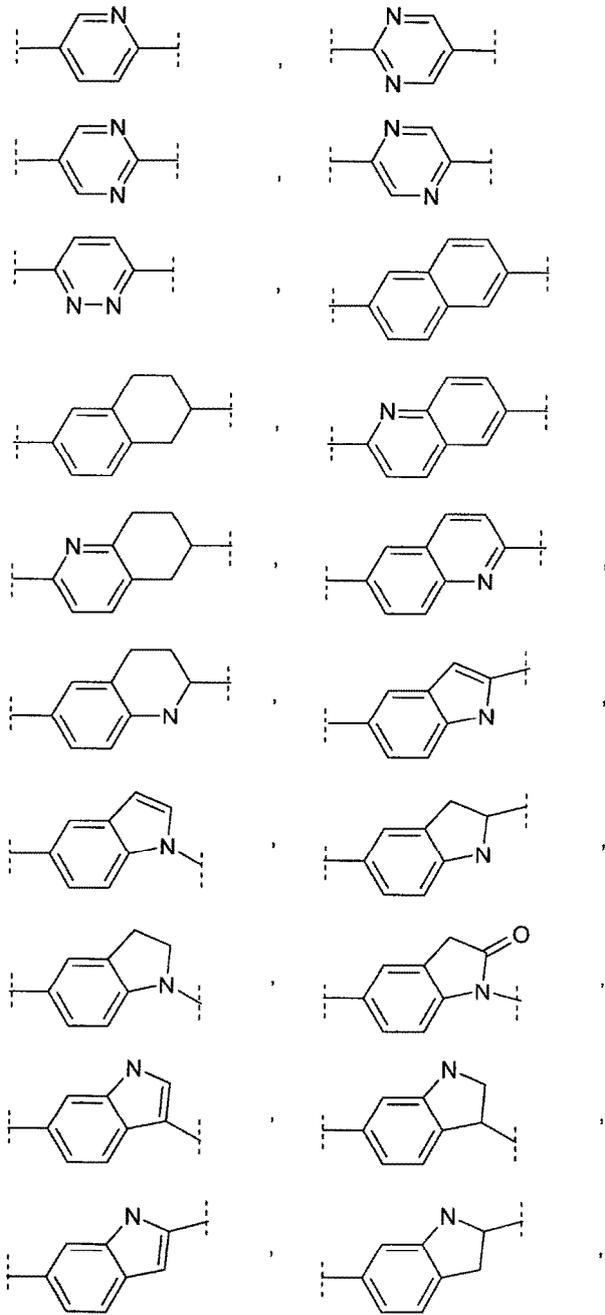
en donde en el grupo W y/o Z un grupo -CH₂- no adyacente al grupo -C≡C- puede estar reemplazado por -O- o -NR⁵-, y

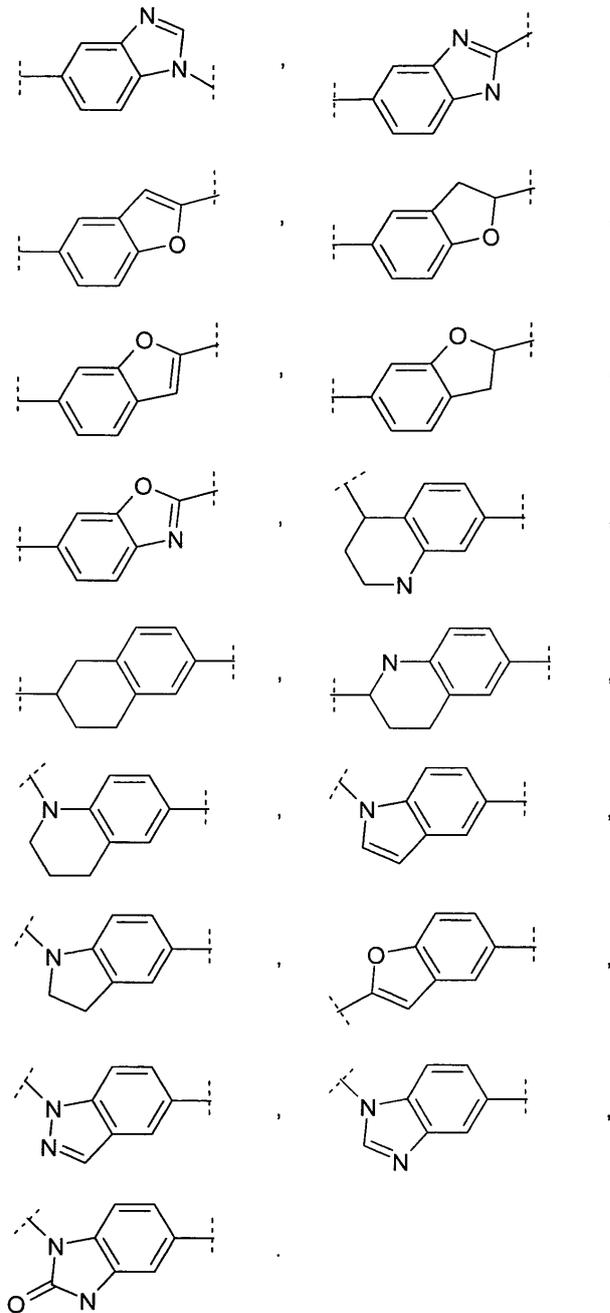
en donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileo C₁₋₄ adicional, y

en donde en el puente alquileo y/o en el puente alquileo adicional un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰ y/o uno o dos átomos de C independientemente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆ iguales o diferentes, en donde dos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico, e

Y se elige del grupo consistente en



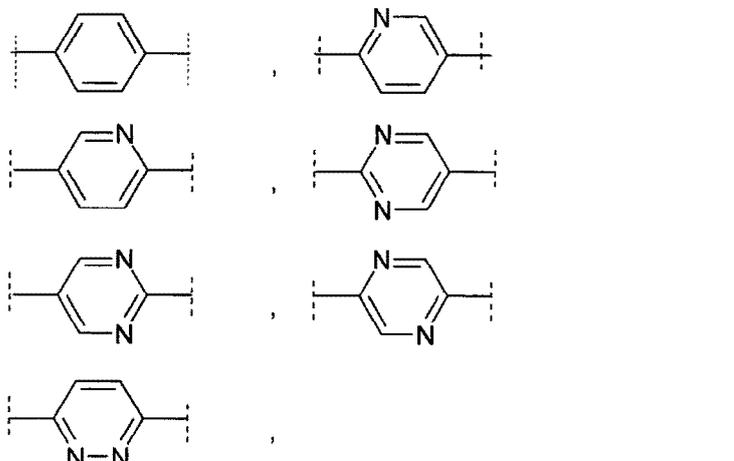




5

en donde los grupos cíclicos precedentemente señalados pueden estar sustituidos una o varias veces en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un grupo fenilo, también adicionalmente una vez con nitro, y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21} ;

A se elige del grupo consistente en



en donde los grupos cíclicos precedentemente señalados pueden estar sustituidos una o varias veces en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un anillo de fenilo, también adicionalmente con nitro;

5 B tiene uno de los significados indicados para Cy o significa

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} –alquilo C_{1-3} , cicloalquenil C_{3-7} –alquilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} –alquenilo C_{1-3} o cicloalquil C_{3-7} –alquinilo C_{1-3} , en donde uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con halógeno y/o monosustituidos con hidroxilo o ciano y/o grupos cíclicos pueden estar mono- o poli-sustituidos con R^{20} ,

Cy significa un grupo carbo- o hetero-cíclico seleccionado de uno de los siguientes significados:

- un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros,
- un grupo carbocíclico insaturado de 4 a 7 miembros,
- un grupo fenilo,
- un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o insaturado de 5 a 7 miembros con un átomo de N, O o S como heteroátomo,
- un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 7 miembros con dos o varios átomos de N o con uno o dos átomos de N y un átomo de O o de S como heteroátomos,
- un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre N, O y/o S,

en donde los grupos de 4, 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad pueden estar unidos a través de dos átomos de C comunes adyacentes en forma condensada con un anillo fenilo o piridina, y

en donde en los grupos de 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad uno o dos grupos $-CH_2-$ no adyacentes pueden estar reemplazados, independientemente entre sí, por un grupo $-CO-$, $-C(=CH_2)-$, $-(SO)-$ o $-(SO_2)-$, y

en donde los grupos saturados de 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad también pueden estar presentes como sistemas de anillos en puente con un puente imino, (alquil C_{1-4})–imino, metileno, (alquil C_{1-4})–metileno o di–(alquil C_{1-4})–metileno, y

en donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono- o poli-sustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un grupo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21} ,

R^4, R^5
 R^{10} tienen, independientemente entre sí, uno de los significados indicados para R^{17} , significa hidroxilo, ω –hidroxilo–alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , ω –(alcoxi C_{1-4})–alquilo C_{1-3} , carboxilo, alcoxi C_{1-4} –carbonilo, amino, alquil C_{1-4} –amino, di–(alquil C_{1-4})–amino, ciclo–alquilen C_{3-6} –imino, amino–alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} –amino–alquilo C_{1-3} , di–(alquil C_{1-4})–amino–alquilo C_{1-3} , ciclo–alquilen C_{3-6} –imino–alquilo C_{1-3} , amino–alcoxi C_{2-3} , alquil C_{1-4} –amino–alcoxi C_{2-3} , di–(alquil C_{1-4})–amino–alcoxi C_{2-3} , ciclo–alquilen C_{3-6} –imino–alcoxi C_{2-3} , aminocarbonilo, alquil C_{1-4} –aminocarbonilo, di–(alquil C_{1-4})–aminocarbonilo, ciclo–alquilen C_{3-6} –imino–carbonilo,

R^{11} significa alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $R^{15}-O-$, $R^{15}-O-CO-$, $R^{15}-CO-O-$, $R^{16}R^{17}N-$, $R^{18}R^{19}N-CO-$ o $Cy-$,

R^{12} tiene uno de los significados indicados para R^{20} ,

- R¹³ tiene uno de los significados indicados para R¹⁷, excepto carboxi,
- 5 R¹⁴ significa halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-O-CO-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-SO₂-NH-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-CO-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-CO-O-alquilo C₁₋₃, R¹⁶R¹⁷N-alquilo C₁₋₃, R¹⁸R¹⁹N-CO-alquilo C₁₋₃ o Cy-alquilo C₁₋₃,
- 10 R¹⁵ significa H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, piridinilo o piridinil-alquilo C₁₋₃,
- 15 R¹⁶ significa H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo C₄₋₇, cicloalquenil C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, ω-hidroxi-alquilo C₂₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₂₋₃, amino-alquilo C₂₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₂₋₆, di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₆ o ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-alquilo C₂₋₆,
- 20 R¹⁷ tiene uno de los significados indicados para R¹⁶ o significa fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, piridinilo, dioxolan-2-ilo, -CHO, alquil C₁₋₄-carbonilo, carboxi, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-carbonil-amino-alquilo C₂₋₃, N-(alquil C₁₋₄-carbonil)-N-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₃, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonil-amino-alquilo C₂₋₃ o N-(alquil C₁₋₄-sulfonil)-N(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₃,
- 25 R¹⁸, R¹⁹ significan, independientemente entre sí, H o alquilo C₁₋₆,
- 30 R²⁰ significa halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, hidroxi-alquilo C₁₋₃, R²²-alquilo C₁₋₃ o uno de los significados indicados para R²²,
- 35 R²¹ significa alquilo C₁₋₄, ω-hidroxi-alquilo C₂₋₆, ω-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₆, ω-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₂₋₆, ω-di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₆, ω-ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-alquilo C₂₋₆, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, fenilcarbonilo o fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo,
- 40 R²² significa piridinilo, fenilo, fenil-alcoxi C₁₋₃, OHC-, HO-N=HC-, alcoxi C₁₋₄-N=HC-, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxi, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo, ciclo-alquil C₃₋₆-amino-carbonilo, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-carbonilo, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-alquil C₂₋₄-aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonil-amino, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-carbonil-amino, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino, fenil-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₄)-fenil-alquil C₁₋₃-amino, acetil-amino, propionil-amino, fenilcarbonilo, fenilcarbonil-amino, fenilcarbonilmetil-amino, hidroxi-alquil C₂₋₃-aminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxo, aminocarbonil-amino o alquilaminocarbonil-amino,
- 45 en donde en los grupos y radicales mencionados con anterioridad, en especial en A, B, W, X, Y, Z, R¹ a R⁵ y R¹⁰ a R²², en cada caso uno o varios átomos de C pueden estar adicionalmente mono- o poli-sustituidos con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar adicionalmente monosustituidos con Cl o Br y/o en cada caso uno o varios anillo fenilo, independientemente entre sí, pueden presentar adicionalmente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, acetil-amino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ y/o pueden estar monosustituidos con nitro, y
- 50 el átomo de H de un grupo carboxi existente o un átomo de H unido a un átomo de N puede estar reemplazado en cada caso por un radical escindible *in vivo*,
- 55 sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales,
- 60 no estando comprendidos los siguientes compuestos:
- 4-(5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridinil-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo ;
- 1-(metilsulfonil)-4-(5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridinil-2-il)-piperazina.
- 65

También son objeto de la invención los correspondientes compuestos en forma de los distintos isómeros ópticos, mezclas de los distintos enantiómeros o racematos, en forma de los tautómeros así como en forma de las bases libres o las correspondientes sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuos. Asimismo están comprendidos por el objeto de esta invención los compuestos de acuerdo con la invención, inclusive sus sales, en las cuales están intercambiados uno o varios átomos de hidrógeno por deuterio.

También son objeto de esta invención las sales de tolerancia fisiológica de los compuestos de alquino de acuerdo con la invención descritos con anterioridad y a continuación.

Asimismo son objeto de esta invención composiciones que contienen al menos un compuesto de alquino de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención, además de eventualmente uno o varios excipientes de tolerancia fisiológica.

También son objeto de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de alquino de acuerdo con la invención y/o una sal de acuerdo con la invención para influir sobre el comportamiento alimentario de un mamífero.

También es un objeto de esta invención el uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con la invención y/o de una sal de acuerdo con la invención para reducir el peso corporal y/o para impedir un aumento del peso corporal de un mamífero.

Otro objeto de esta invención es el uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con la invención y/o de una sal de la invención para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos y/o alimentarios, en particular de obesidad, bulimia, bulimia nerviosa, caquexia, anorexia, anorexia nerviosa e hiperfagia.

Asimismo es un objeto de esta invención el uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con la invención y/o de una sal de acuerdo con la invención para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos que acompañan la obesidad, en particular de diabetes, especialmente de diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, incluyendo retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, tolerancia patológica a la glucosa, encefalorragia, insuficiencia cardíaca, enfermedades cardiocirculatorias, sobre todo arteriosclerosis e hipertensión, artritis y gonitis.

Otro objeto de esta invención es un medicamento que contiene un primer ingrediente activo, que se selecciona entre los compuestos de alquino de acuerdo con la invención y/o las correspondientes sales, así como un segundo ingrediente activo, que se selecciona del grupo compuesto por ingredientes activos para el tratamiento de la diabetes, ingredientes activos para el tratamiento de complicaciones diabéticas, ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, con preferencia diferentes de los antagonistas de MCH, ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión, ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo arteriosclerosis, ingredientes activos para el tratamiento de la artritis, ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia e ingredientes activos para el tratamiento de depresiones, eventualmente junto a uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.

Descripción detallada de la invención

Siempre que no se indique otra cosa, los grupos, radicales y sustituyentes, en especial A, B, W, X, Y, Z, R¹ a R⁵ y R¹⁰ a R²², tienen los significados indicados antes y en lo que sigue.

De acuerdo con una forma de realización de la invención, los grupos R¹, R², X, W, Z, B, R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁷, R²⁰, R²² tienen los siguientes significados:

R¹, R² independientemente entre sí, significan H, un grupo alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₇ eventualmente sustituido con el radical R¹¹, o un radical fenilo eventualmente mono- o poli-sustituido con el radical R¹² y/o monosustituido con nitro, o R¹ y R² forman un puente alquileno C₂₋₈, en el que
 – uno o dos grupos –CH₂–, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por –CH=N– o –CH=CH– y/o
 – uno o dos grupos –CH₂–, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –CO–, –C(=CH₂)– o –NR¹³– de tal modo que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,
 en donde en el puente alquileno definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R¹⁴, y
 en donde el puente alquileno definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo- o hetero-cíclicos iguales o diferentes de tal modo que la unión entre el puente alquileno y el grupo Cy se realice
 – a través de un enlace sencillo o doble,

- a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,
 – a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclico condensado, en donde Cy se elige del grupo consistente en cicloalquilo C₄₋₇, fenilo o tienilo; o
 5 – a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,
- X significa un enlace sencillo o un puente alquileo C₁₋₆, en el cual
 – un grupo –CH₂– puede estar reemplazado por –CH=CH– o –C≡C– y/o
 10 – uno o dos grupos –CH₂–, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –(SO)–, –(SO₂)–, –CO– o –NR⁴– de tal modo que en cada caso dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,
 en donde el puente X puede estar unido con R¹ con inclusión del átomo de N unido con R¹ y X,
 15 formando un grupo heterocíclico, y
 en donde dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N del puente alquileo pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileo C₁₋₄ adicional, y
 20 en donde un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰ y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆ iguales o diferentes, y
- W, Z independientemente entre sí, significan un enlace sencillo o un puente alquileo C₁₋₄,
 25 en donde en el grupo W y/o Z un grupo –CH₂– no adyacente al grupo –C≡C– puede estar reemplazado por –O– o –NR⁵–, y
 en donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileo C₁₋₄ adicional, y
 30 en donde en el puente alquileo y/o en el puente alquileo adicional un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰ y/o uno o dos átomos de C independientemente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆ iguales o diferentes, y
- 35 B tiene uno de los significados indicados para Cy o significa
 alquilo C₁₋₆, alqueno C₁₋₆, alquino C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₇–alquilo C₁₋₃, cicloalquenil C₃₋₇–alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇–alqueno C₁₋₃ o cicloalquil C₃₋₇–alquino C₁₋₃, en donde uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor y grupos cíclicos pueden estar mono- o poli-sustituidos con R²⁰,
- 40 R¹⁰ significa hidroxil, ω–hidroxil–alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, ω–(alcoxi C₁₋₄)–alquilo C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₄–amino, di–(alquil C₁₋₄)–amino, ciclo–alquilen C₃₋₆–imino, amino–alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄–amino–alquilo C₁₋₃, di–(alquil C₁₋₄)–amino–alquilo C₁₋₃, ciclo–alquilen C₃₋₆–imino–alquilo C₁₋₃, amino–alcoxi C₂₋₃, alquil C₁₋₄–amino–alcoxi C₂₋₃, di–(alquil C₁₋₄)–amino–alcoxi C₂₋₃ o ciclo–alquilen C₃₋₆–imino–alcoxi C₂₋₃,
- 45 R¹³ tiene uno de los significados indicados para R¹⁷,
- R¹⁴ significa halógeno, alquilo C₁₋₆, R¹⁵–O–, R¹⁵–O–CO–, R¹⁵–CO–, R¹⁵–CO–O–, R¹⁶R¹⁷N–, R¹⁸R¹⁹N–CO–, R¹⁵–O–alquilo C₁₋₃, R¹⁵–O–CO–alquilo C₁₋₃, R¹⁵–CO–alquilo C₁₋₃, R¹⁵–CO–O–alquilo C₁₋₃, R¹⁶R¹⁷N–alquilo C₁₋₃, R¹⁸R¹⁹N–CO–alquilo C₁₋₃ o Cy–alquilo C₁₋₃,
- 50 R¹⁵ significa H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇–alquilo C₁₋₃, fenilo o fenil–alquilo C₁₋₃,
- R¹⁷ tiene uno de los significados indicados para R¹⁶ o
 55 significa fenilo, fenil–alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄–carbonilo, hidroxycarbonil–alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄–carbonilamino–alquilo C₂₋₃, N–(alquil C₁₋₄–carbonil)–N–(alquil C₁₋₄)–amino–alquilo C₂₋₃, alquil C₁₋₄–sulfonilo, alquil C₁₋₄–sulfonilamino–alquilo C₂₋₃ o N–(alquil C₁₋₄–sulfonil)–N–(alquil C₁₋₄)–amino–alquilo C₂₋₃,
- 60 R²⁰ significa halógeno, hidroxil, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇–alquilo C₁₋₃, hidroxil–alquilo C₁₋₃, R²²–alquilo C₁₋₃ o uno de los significados indicados para R²²,
- R²² significa fenilo, fenil–alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxil, alquil C₁₋₄–carbonilo, alcoxi C₁₋₄–carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄–aminocarbonilo, di–(alquil C₁₋₄)–aminocarbonilo, ciclo–alquilen C₃₋₆–imino–carbonilo, alquil C₁₋₄–sulfonilo, alquil C₁₋₄–sulfinilo, alquil C₁₋₄–sulfonilamino, amino, alquil C₁₋₄–amino, di–(alquil C₁₋₄)–amino, ciclo–alquilen C₃₋₆–imino, fenil–alquil C₁₋₃–amino, N–(alquil C₁₋₄)–fenil–alquil C₁₋₃–amino, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilo, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetilamino,
 65

hidroxialquilaminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,

5 en donde R^4 , R^{11} , R^{12} , R^{16} , R^{18} , R^{19} y Cy presentan el significado indicado con anterioridad.

Si R^1 y R^2 no están unidos entre sí a través de un puente alquileo, entonces R^1 y R^2 significan, independientemente entre sí, preferentemente un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con el radical R^{11} , en donde un grupo $-CH_2-$ en la posición 3 ó 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros puede estar reemplazado por $-O-$, $-S-$ o $-NH-$, $-N(\text{alquilo } C_{1-4})-$ o $-N(CO-O-\text{alquilo } C_{1-4})-$, o un radical fenilo o piridinilo opcionalmente puede estar mono- o poli-sustituido con el radical R^{12} y/o monosustituido con nitro, y en donde uno de los radicales R^1 y R^2 también puede significar H.

Con preferencia, los radicales R^1 , R^2 significan, independientemente entre sí, H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , ω -hidroxi-alquilo C_{2-3} , ω -(alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{2-3} , alcoxi C_{1-4} -carbonil-alquilo C_{1-4} , carboxil-alquilo C_{1-4} , amino-alquilo C_{2-4} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{2-4} , di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{2-4} , cicloalquilen C_{3-6} -imino-alquilo C_{2-4} , pirrolidin-3-ilo, N-(alquil C_{1-4})-pirrolidinilo, pirrolidinil-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-4})-pirrolidinil-alquilo C_{1-3} , piperidinilo, N-(alquil C_{1-4})-piperidinilo, piperidinil-alquilo C_{1-3} , N-(alquil C_{1-4})-piperidinil-alquilo C_{1-3} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-3} , piridilo o piridil-alquilo C_{1-3} , en donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con F y/o uno o dos átomos de Cl, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br, y en donde el radical fenilo o piridilo puede estar mono- o poli-sustituido con el radical R^{12} antes definido y/o puede estar monosustituido con nitro. Sustituyentes preferidos de los radicales fenilo o piridilo antes mencionados se seleccionan del grupo de F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-3} -amino-alquilo C_{1-3} y di-(alquil C_{1-3})-amino-alquilo C_{1-3} , en donde un radical fenilo también puede estar monosustituido con nitro.

Con especial preferencia, al menos uno de los radicales R^1 , R^2 , con preferencia muy especial, ambos radicales presentan un significado diferente de H.

Si R^1 y R^2 forman un puente alquileo, se trata preferentemente en este caso de un puente alquileo C_{3-7} , en donde

- un grupo $-CH_2-$ no adyacente al átomo de N del grupo R^1R^2N puede estar reemplazado por $-CH=N-$ o $-CH=CH-$ y/o
- un grupo $-CH_2-$, que con preferencia no es adyacente al átomo de N del grupo R^1R^2N , puede estar reemplazado por $-O-$, $-S-$, $-C(=N-R^{18})-$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ o $-NR^{13}-$ de tal modo que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

en donde en el puente alquileo definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14} , y en donde el puente alquileo definido con anterioridad puede estar sustituido con un grupo Cy carbo- o heterocíclico de tal modo que la unión entre el puente alquileo y el grupo Cy se realice

- a través de un enlace sencillo,
- a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,
- a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados o
- a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente.

Por otra parte, R^1 y R^2 forman preferentemente un puente alquileo de tal modo que R^1R^2N- sea un grupo seleccionado entre azetidina, pirrolidina, piperidina, azepan, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 1,2,3,6-tetrahidro-piridina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina, piperazina, donde la función imina libre esté sustituida con R^{13} , piperidin-4-ona, piperidin-4-on-oxima, piperidin-4-on-O-alquil C_{1-4} -oxima, morfolina y tiomorfolina, en donde según la definición general de R^1 y R^2 uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14} , y/o los grupos antes mencionados en una forma indicada según la definición general de R^1 y R^2 pueden estar sustituidos con uno o dos grupos Cy carbo- o heterocíclicos iguales o diferentes. En este caso, los grupos Cy de especial preferencia son cicloalquilo C_{3-7} , aza- C_{4-7} -cicloalquilo, en especial cicloalquilen C_{3-6} -imino, así como 1-alquil C_{1-4} -aza- C_{4-7} -cicloalquilo.

El puente de alquileo C_{2-8} formado por R^1 y R^2 , en el cual los grupos $-CH_2-$ pueden estar reemplazados tal como se indicó, puede estar sustituido -tal como se describió- con uno o dos grupos Cy carbo- o heterocíclicos iguales o diferentes.

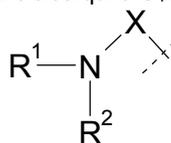
Para el caso de que el puente alquileo esté unido con un grupo Cy a través de un enlace sencillo, Cy se selecciona preferentemente del grupo compuesto por cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilen C_{3-6} -imino, 1H-imidazol, tienilo y fenilo.

Para el caso de que el puente alquileo esté unido con un grupo Cy a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos, Cy se selecciona preferentemente del grupo compuesto por cicloalquilo C₃₋₇, aza-cicloalquilo C₄₋₈, oxa-cicloalquilo C₄₋₈, 2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona.

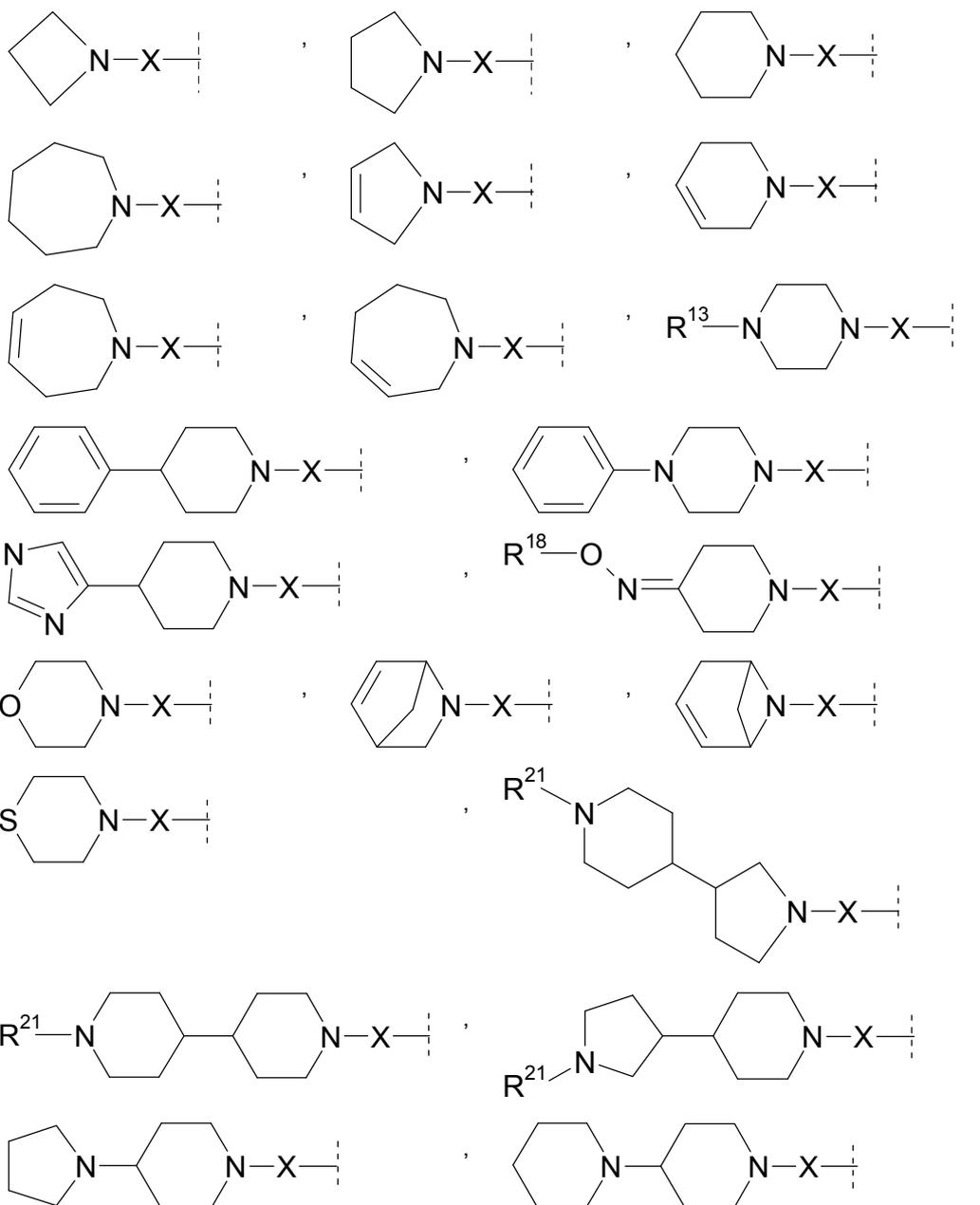
5 Para el caso de que el puente alquileo esté unido con un grupo Cy a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclicos condensados, Cy se selecciona preferentemente del grupo compuesto por cicloalquilo C₄₋₇, fenilo, tienilo.

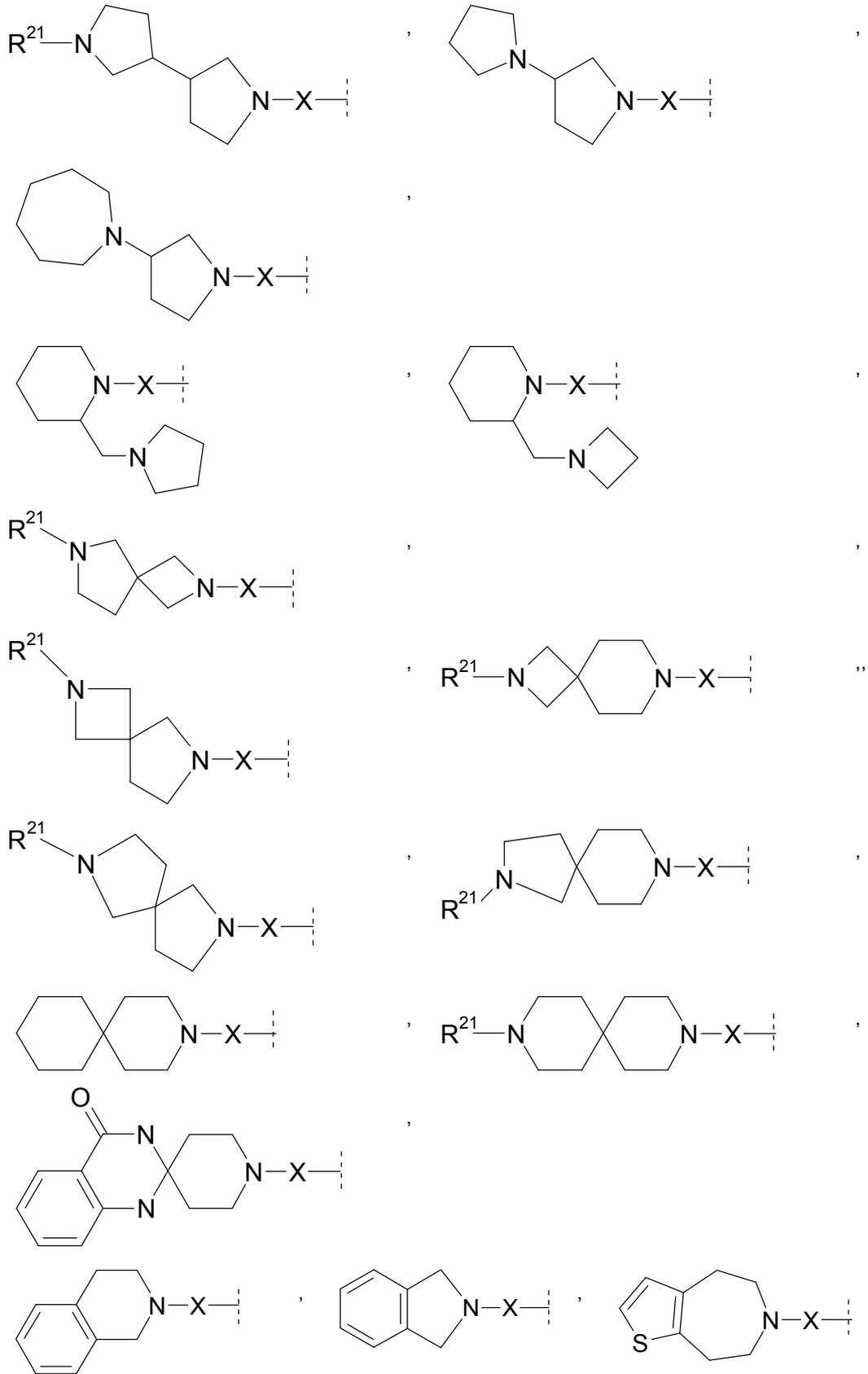
10 Para el caso de que el puente alquileo esté unido con un grupo Cy a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente, Cy es con preferencia cicloalquilo C₄₋₈ o aza-cicloalquilo C₄₋₈.

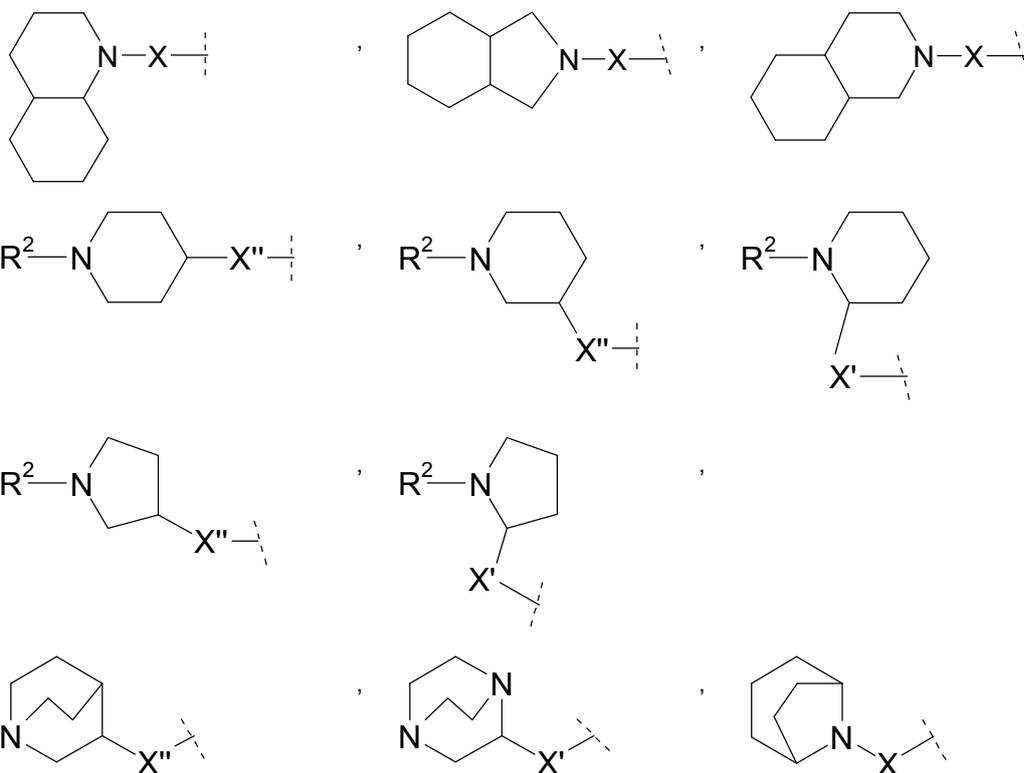
Con especial preferencia, el grupo



posee un significado de acuerdo con una de las siguientes subfórmulas







en donde uno o varios átomos de H del heterociclo formado por el grupo R¹R²N pueden estar reemplazados por R¹⁴ y el anillo unido con el heterociclo formado por el grupo R¹R²N puede estar mono- o poli-sustituido en uno o varios átomos de C con R²⁰, en el caso de un anillo fenilo, también puede estar adicionalmente monosustituido con nitro y

X', X'' son, independientemente entre sí, un enlace sencillo o alqueno C₁₋₃ y para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X' o X'', también son -alqueno C₁₋₃-O-, -alqueno C₁₋₃-N(alquil C₁₋₃)-, y

X'' también es, adicionalmente, -O-alqueno C₁₋₃, -NH-alqueno C₁₋₃ o -N(alquil C₁₋₃)-alqueno C₁₋₃ y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X'', también es -NH-, -N(alquil C₁₋₃)- u -O-,

en donde en los significados mencionados con anterioridad para X', X'', en cada caso un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰, preferentemente con un radical hidroxilo, ω-hidroxil-alquilo C₁₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃ y/o alcoxi C₁₋₄, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalqueno C₄₋₇ y cicloalqueno C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, en donde dos sustituyentes de alquilo y/o alqueno pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

en donde en X', X'', independientemente entre sí, uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

en donde R², R¹⁰, R¹³, R¹⁴, R²⁰, R²¹ y X tienen los significados indicados antes y después.

En los significados preferidos y particularmente preferidos indicados con anterioridad de R¹R²N se prefieren las siguientes definiciones del sustituyente R¹⁴: alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, hidroxilo, ω-hidroxil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-carbonilo, carboxilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, hidroxil-carbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonilamino, alcoxi C₁₋₄-carbonilamino-alquilo C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₄-amino, cicloalquil C₃₋₇-amino, N-(cicloalquil C₃₋₇)-N-(alquil C₁₋₄)-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₁₋₃, cicloalquil C₃₋₇-amino-alquilo C₁₋₃, N-(C₃₋₇-cicloalquil)-N-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₃, di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₁₋₃, ciclo-alqueno C₃₋₆-imino-alquilo C₁₋₃, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-amino-carbonilo, cicloalquil C₃₋₇-amino-carbonilo,

N-(cicloalquil C₃₋₇)-N-(alquil C₁₋₄)-amino-carbonilo, di-(alquil C₁₋₄)-amino-carbonilo, piridinil-oxi, piridinil-amino, piridinil-alquil C₁₋₃-amino.

Los significados con preferencia muy especial del sustituyente R¹⁴ son alquilo C₁₋₄, hidroxil, ω-hidroxil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄ y ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃.

Con preferencia, X significa un enlace sencillo o un puente alquileo C₁₋₄, en el cual

- un grupo -CH₂- puede estar reemplazado por -CH=CH- o -C≡C- y/o
- un grupo -CH₂- puede estar reemplazado por -O-, -S-, -CO- o -NR⁴- de tal modo que dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

en donde el puente X puede estar unido con R¹ incluyendo el átomo de N unido con R¹ y X formando un grupo heterocíclico, donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R², incluyendo el átomo de N unido con R² y X, formando un grupo heterocíclico, y

en donde dos átomos de C o un átomo de C y de N del puente alquileo pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileo C₁₋₄ adicional, y

en donde un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰ y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo C₄₋₇ y cicloalquenil C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, en donde dos sustituyentes alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, en especial un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

Si en el grupo X un grupo -CH₂- del puente de alquileo está reemplazado de acuerdo con la invención, este grupo -CH₂- preferentemente no está unido en forma directa con un heteroátomo, un enlace doble o un enlace triple.

Con preferencia, el puente alquileo X, X' o X'' no presenta o presenta como máximo un grupo imino. La posición del grupo imino dentro del puente alquileo X, X' o X'' se selecciona preferentemente de modo tal que junto con el grupo amino NR¹R² u otro grupo amino adyacente, no se forma una función aminal o dos átomos de N no son adyacentes entre sí.

Con preferencia, X significa un enlace sencillo o alquileo C₁₋₄ y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también es -CH₂-CH=CH-, -CH₂-C≡C-, alquilenoxi C₂₋₄, alquilen C₂₋₄-NR⁴-, alquilen C₂₋₄-NR⁴-alquilen C₂₋₄-O-, 1,2- o 1,3-pirrolidinileno o 1,2-, 1,3- o 1,4-piperidinileno, donde la unión del grupo pirrolidinileno y piperidinileno a Y se realiza a través de un grupo imino,

en donde el puente X puede estar sustituido con R¹ incluyendo del átomo de N unido con R¹ y X, formando un grupo heterocíclico, y donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R², incluyendo el átomo de N unido con R² y X, formando un grupo heterocíclico, y

en donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰ y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo C₄₋₇ y cicloalquenil C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

en donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono- o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

en donde R¹, R⁴ y R¹⁰ se están definidos como anteriormente o con posterioridad.

Con especial preferencia, X es -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂- y para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también es -CH₂-C≡C-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CH₂-NR⁴- o 1,3-pirrolidinileno, donde el grupo pirrolidinileno está unido a través del grupo imino con Y, y

en donde el puente X puede estar unido con R¹ incluyendo el átomo de N unido con R¹ y X formando un grupo heterocíclico, y donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R², incluyendo el átomo de N unido con R² y X, formando un grupo heterocíclico, y

en donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰, preferentemente un radical hidroxil, ω-hidroxil-alquilo C₁₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃ y/o alcoxi C₁₋₄, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇,

cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalqueno C₄₋₇ y cicloalqueno C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, en donde dos sustituyentes de alquilo y/o alqueno pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y en donde en cada caso uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituídos con F y/o uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituídos con Cl o Br.

5 Si en el grupo X, X' o X'' uno o varios átomos de C están sustituidos con un radical hidroxilo y/o alcoxi C₁₋₄, el átomo de C sustituido no es directamente adyacente a otro heteroátomo.

10 Si en X, X' o X'' está sustituido un átomo de C, los sustituyentes de preferencia se seleccionan del grupo de los radicales alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, hidroxilo, ω-hidroxilo-alquilo C₁₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₄. Además, en X, X' o X'' un átomo de C puede estar disustituido y/o uno o dos átomos de C pueden estar mono- o di-sustituídos, en donde los sustituyentes preferidos están seleccionados del grupo alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, y dos sustituyentes de alquilo C₁₋₄ y/o alqueno C₂₋₄ también pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico saturado o monoinsaturado.

20 Los sustituyentes de preferencia muy particular de uno o dos átomos de C en X, X' o X'' se seleccionan de metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, en donde dos sustituyentes de alquilo en un átomo de C también pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico.

Si X es un puente alqueno, entonces el grupo -CH₂- adyacente preferentemente al grupo R¹R²N- no está reemplazado por -O-, -S-, -(SO)-, -(SO₂)-, -CO- o -NR⁴-.

25 Con preferencia muy especial, X significa -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂- y para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también es -CH₂-CH₂-O-, -CH(CH₃)-CH₂-O-, -CH₂-CH(CH₃)-O-, -CH₂-CH₂-NH-, -CH(CH₃)-CH₂-NH- o -CH₂-CH₂-N(CH₃)-. Para el caso de que R¹ y/o R² presenten una función amino, que también puede estar sustituida, un significado de especial preferencia de X también es un enlace sencillo.

30 De acuerdo con una primera forma de realización preferida de la invención, Z significa un enlace sencillo.

En una segunda forma de realización preferida de la invención, Z es un puente alqueno C₁₋₄, que puede estar sustituido y/o en donde un grupo -CH₂ puede estar reemplazado tal como se indicó.

35 Significados preferidos de los grupos W y/o Z, en especial del grupo Z, son, independientemente entre sí, un enlace sencillo o un puente seleccionado del grupo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, ciclopropileno, -CH₂-CH(R¹⁰)- y -CH(R¹⁰)-CH₂-. Los significados adicionales de particular preferencia del grupo W también son -CH₂-O- o -CH₂-NR⁴-. Los significados adicionales de particular preferencia del grupo Z también son -O-CH₂- o -NR⁴-CH₂-.

40 De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, W es un enlace sencillo.

Con preferencia, W y/o Z significan, independientemente entre sí, un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, 1,1-ciclopropileno o 1,2-ciclopropileno.

45 W también puede significar, adicionalmente, -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NR⁴- o -CH₂-CH₂-NR⁴-.

A través de los significados mencionados con anterioridad, Z también puede significar con preferencia, adicionalmente, -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -NR⁴-CH₂- o -NR⁴-CH₂-CH₂-.

50 En los significados mencionados con anterioridad de los grupos W y Z, un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰, preferentemente con un radical hidroxilo, ω-hidroxilo-alquilo C₁₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃ y/o alcoxi C₁₋₄, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos independientemente entre sí, con uno o dos radicales alquilo C₁₋₄ iguales o diferentes, donde dos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un grupo carbocíclico, en especial un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. Por otra parte, uno o varios átomos de C en los grupos W y Z pueden estar mono- o poli-sustituídos con F y/o uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituídos con Cl o Br.

60 Para el caso de que el puente X presente un grupo carbonilo, W y Z no contienen preferentemente un puente -O-.

R⁴ posee en las definiciones de los grupos W y/o Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente -H, metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

65 R¹⁰ posee en las definiciones de los grupos W y/o Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente -OH, N-pirrolidinilo, amino-etoxi, alquil C₁₋₄-amino-etoxi o di-(alquil C₁₋₄)-amino-etoxi.

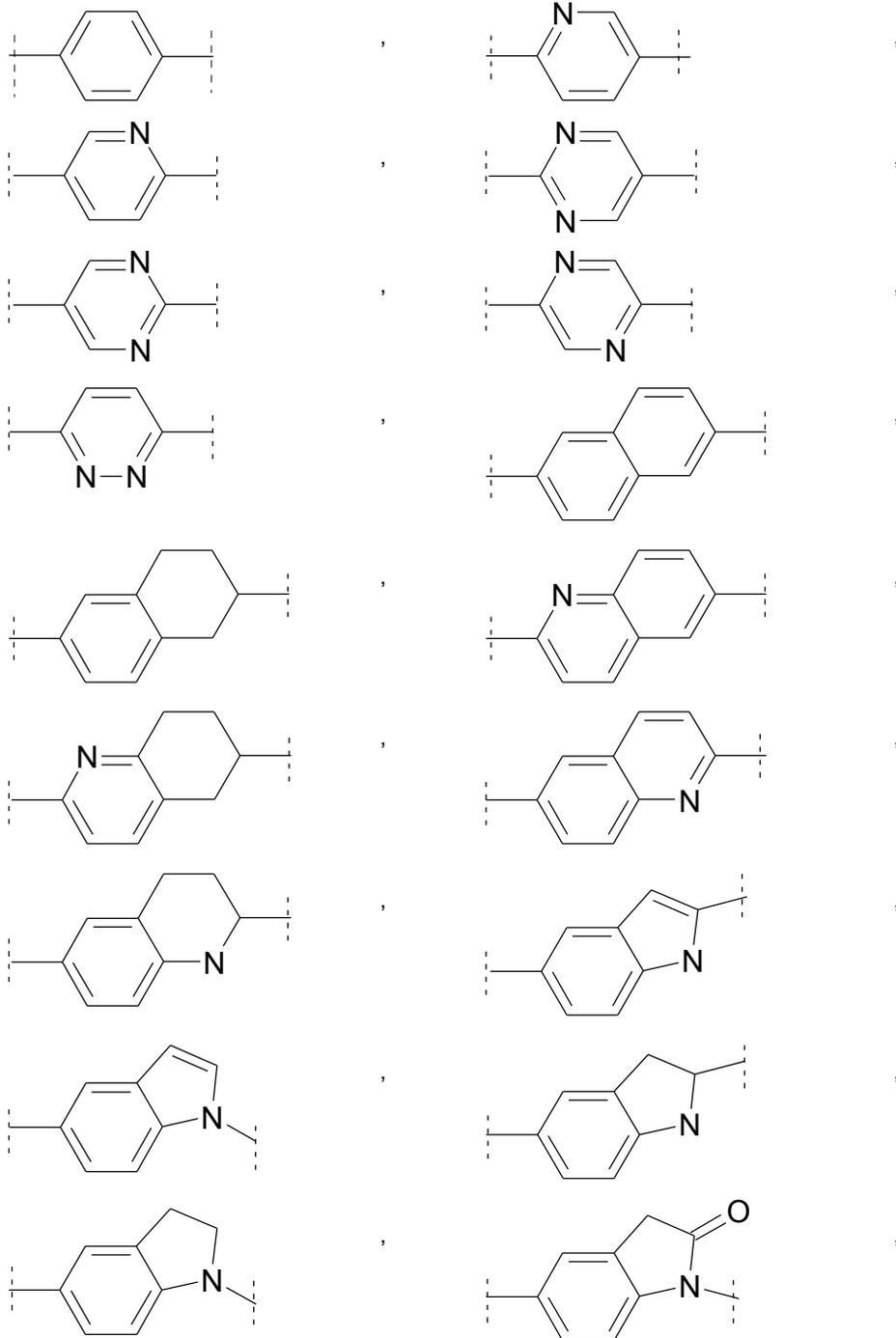
En las definiciones mencionadas con anterioridad de los grupos W y/o Z, uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituídos con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C independientemente entre sí, pueden estar monosustituídos con Cl o Br.

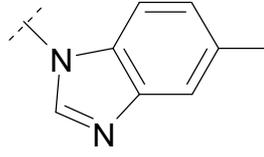
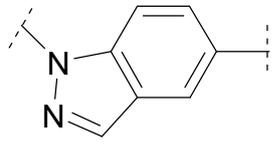
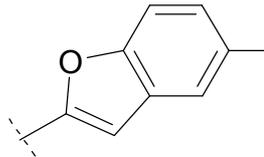
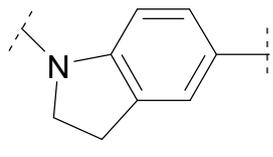
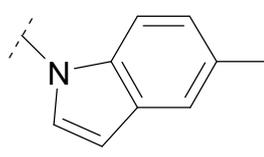
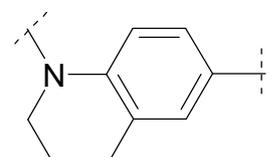
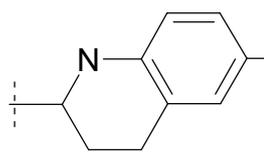
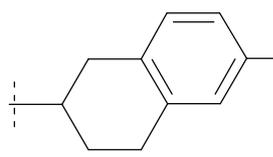
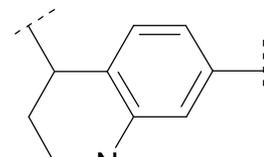
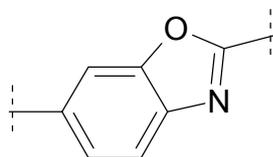
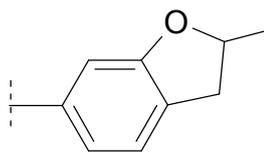
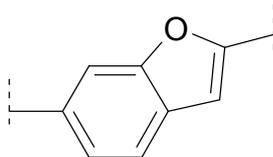
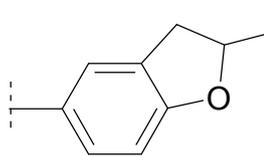
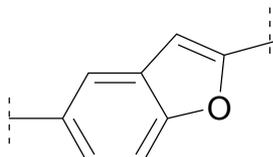
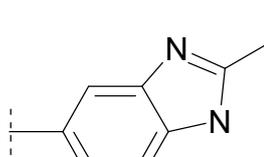
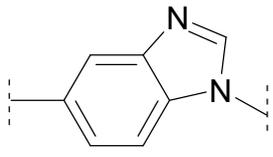
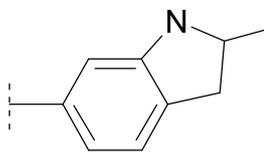
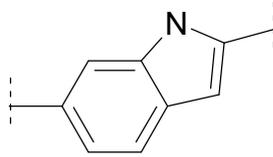
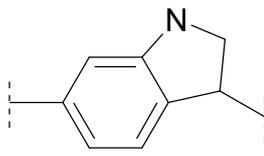
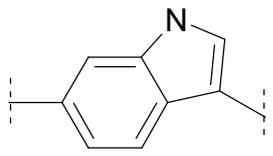
- 5 Si en el grupo W y/o Z uno o dos átomos de C están sustituidos con un radical hidroxi y/o alcoxi C₁₋₃, el átomo de C sustituido no es adyacente preferentemente en forma directa a otro heteroátomo.

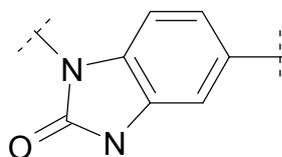
De acuerdo con una forma de realización, los compuestos de fórmula I de la invención presentan puentes W y Z, donde justamente uno o ambos puentes W y Z significan un enlace sencillo.

10

El significado del grupo Y se selecciona del grupo de los grupos cíclicos bivalentes



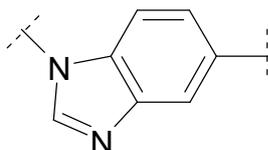
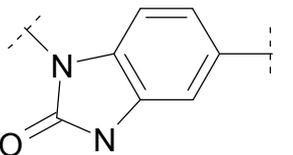
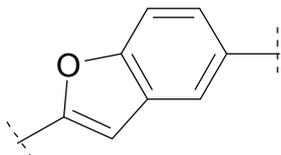
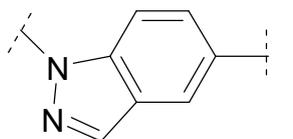
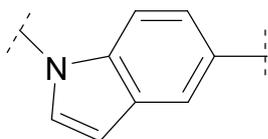
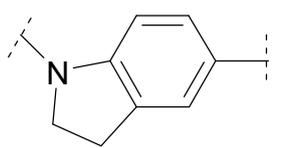
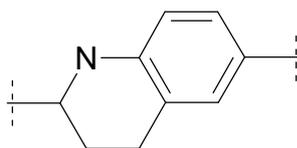
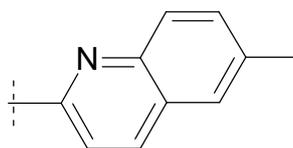
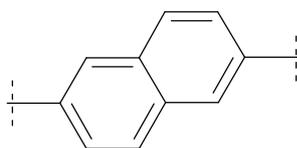
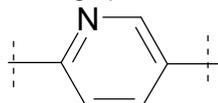




Los grupos cíclicos indicados previamente pueden estar mono- o poli-sustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un grupo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro, y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21} .

5

Con preferencia muy especial, Y es uno de los siguientes grupos indicados a continuación



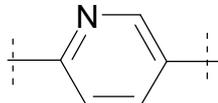
en especial un grupo 1,4-fenileno, en donde los grupos enumerados pueden estar sustituidos tal como se indicó con anterioridad.

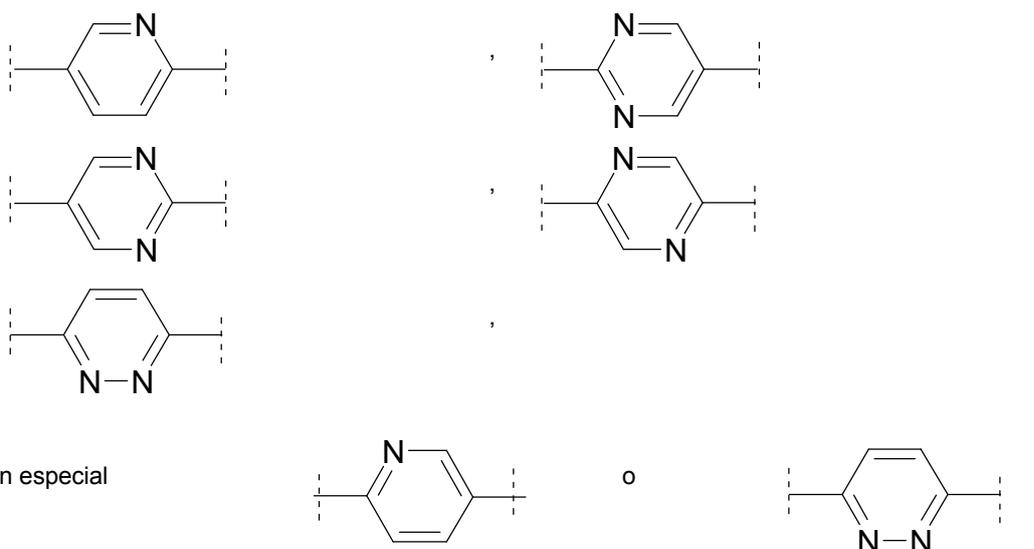
10

Sustituyentes R^{20} de especial preferencia del grupo Y se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-6} , $-CHO$, hidroxilo, ω -hidroxil-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinilo C_{2-4} , carboxi, alcoxycarbonilo C_{1-4} , ω -(alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} -carbonilamino, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-4} -amino-carbonilo, di-(alquil C_{1-4})-amino-carbonilo, $-CH=N-OH$ y $-CH=N-O-C_{1-4}$ -alquilo.

15

El grupo A es uno de los grupos enumerados a continuación





donde los grupos enumerados pueden estar mono- o poli-sustituídos en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un anillo de fenilo, también adicionalmente monosustituídos con nitro.

Sustituyentes R^{20} de especial preferencia del grupo A son flúor, cloro, bromo, metoxi y alquilo C_{1-3} .

Con preferencia, los grupos A y/o Y no están sustituidos o están monosustituídos con R^{20} , tal como se indicó. El grupo A preferentemente no está sustituido o está monofluorado.

El significado del grupo B se selecciona preferentemente de acuerdo con una primera forma de realización del grupo de los carbo- y heterociclos insaturados fenilo, tienilo y furanilo. Con particular preferencia, el grupo B significa fenilo. El grupo B en los significados indicados puede estar mono- o poli-sustituido con R^{20} , un grupo fenilo también puede estar adicionalmente monosustituido con nitro. Con preferencia, el grupo B está mono-, di- o tri-sustituido, en especial mono- o di-sustituido. En el caso de una monosustitución, el sustituyente está preferentemente en posición para respecto del grupo A.

Sustituyentes R^{20} de particular preferencia del grupo B se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , hidroxilo, ω -hidroxilo-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquinilo C_{2-4} , carboxi, alcoxi C_{1-4} -carbonilo, ω -(alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} -carbonilamino, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, aminocarbonilo, alquil C_{1-4} -amino-carbonilo y di-(alquil C_{1-4})-amino-carbonilo.

Los sustituyentes R^{20} de preferencia muy especial del grupo B se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo, CF_3 , alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-4} .

De acuerdo con una segunda forma de realización, el significado del grupo B preferentemente se selecciona de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalquenil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquenilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquinilo C_{1-3} , donde uno o varios átomos de C en los grupos mencionados previamente para B pueden estar mono- o poli-sustituídos con flúor.

En los grupos cíclicos de acuerdo con la forma de realización indicada previamente, uno o varios átomos de C pueden estar sustituidos con R^{20} .

De acuerdo con esta forma de realización, se prefieren en especial los grupos alquilo C_{3-6} , alquenilo C_{3-6} , alquinilo C_{3-6} , ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclopentil-alquilo C_{1-3} , ciclopentenil-alquilo C_{1-3} , ciclohexil-alquilo C_{1-3} , ciclohexenil-alquilo C_{1-3} , cicloheptil-alquilo C_{1-3} , cicloheptenil-alquilo C_{1-3} , donde uno o varios átomos de C en los grupos mencionados previamente para B pueden estar mono o polisustituídos con flúor.

R^4 y/o R^5 presentan uno de los significados indicados para R^{17} , preferentemente para R^{16} . Significados de preferencia particular de R^4 y/o R^5 son H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-7} y cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} .

Si R^{11} es un grupo alquenilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-6} , se prefieren los significados $-CH=CH_2$, $-CH=CH(CH_3)$, $-CH=C(CH_3)_2$ y $-C\equiv CH$, $-C\equiv C-CH_3$.

Significados preferidos del grupo R²⁰ son halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇ y alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₃, donde los átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituídos con flúor y monosustituídos con Cl o Br. Con especial preferencia, R²⁰ significa F, Cl, Br, I, OH, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi o iso-propoxi.

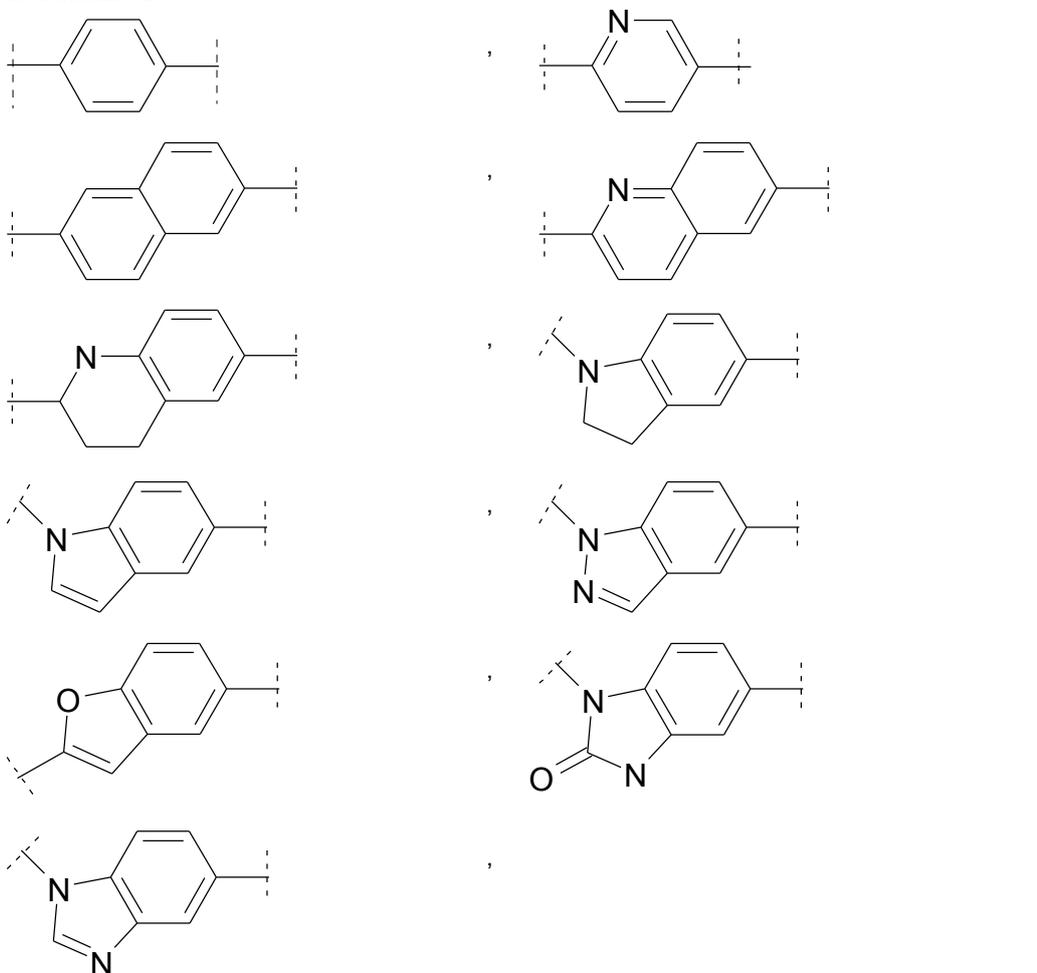
Significados preferidos del grupo R²¹ son alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-alquilo C₁₋₃, -SO₂-N(alquilo C₁₋₃)₂ y ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-sulfonilo.

Cy significa, preferentemente, un cicloalquilo C₃₋₇, en especial un grupo cicloalquilo C₅₋₇, un grupo cicloalqueno C₅₋₇, arilo o heteroarilo, donde el arilo o heteroarilo representa preferentemente un sistema de anillos monocíclicos o bicíclicos condensados, y donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono- o poli-sustituídos en uno o varios átomos de C con R²⁰, en el caso de un grupo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituídos con nitro y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R²¹.

Se prefieren aquellos compuestos de la invención en los cuales uno o varios de los grupos, radicales, sustituyentes y/o índices presentan uno de los significados indicados con anterioridad.

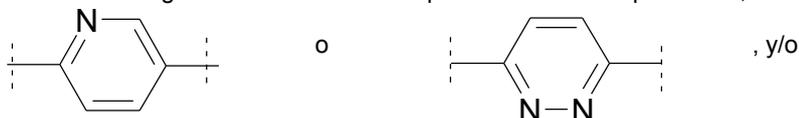
Sobre todo se prefieren aquellos compuestos de la invención, en los cuales

Y presenta uno de los significados mencionados previamente como preferidos, con preferencia especial un grupo seleccionado de



y/o,

A presenta uno de los significados mencionados previamente como preferidos, con preferencia especial

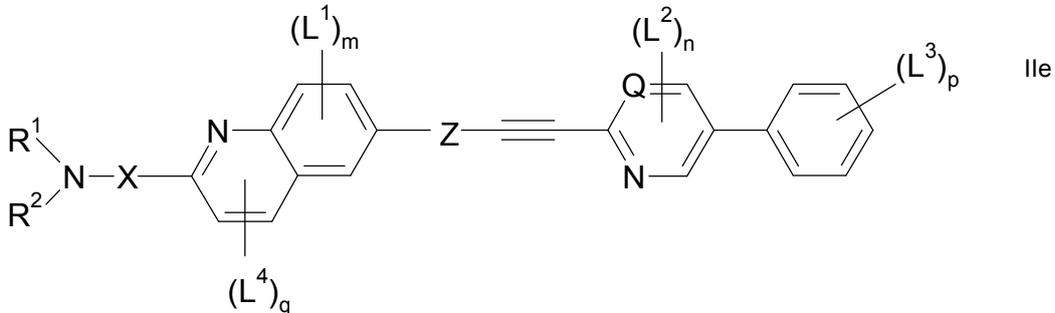
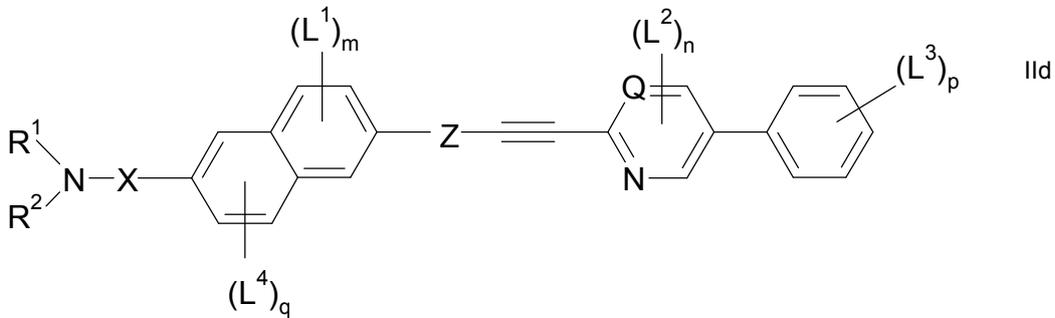
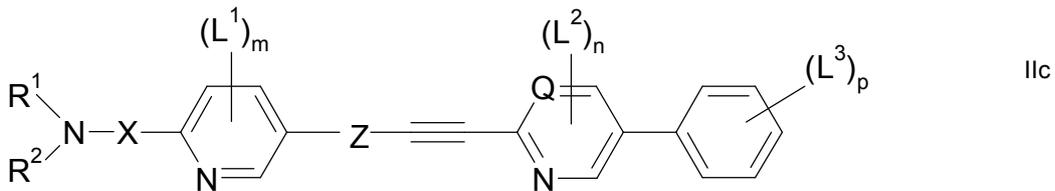
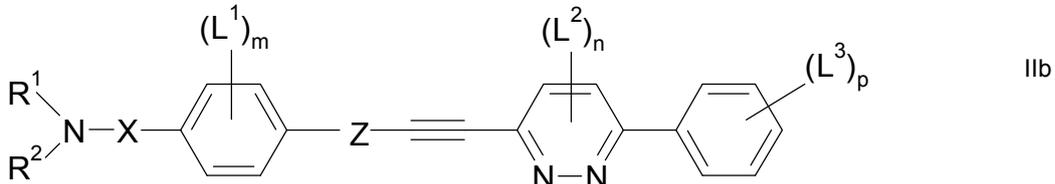
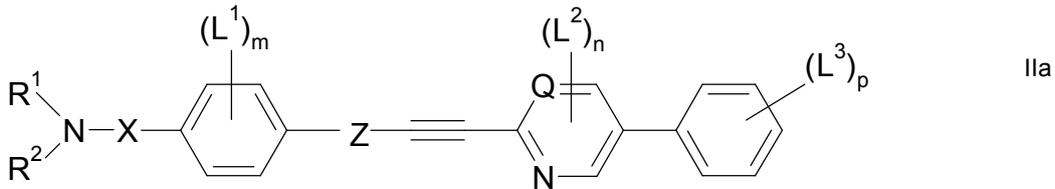


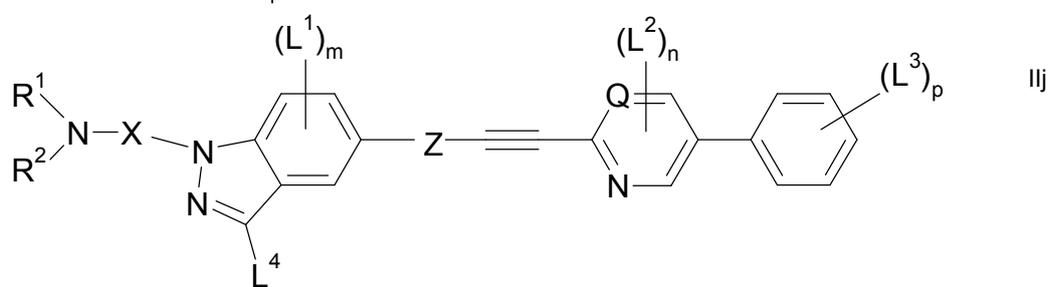
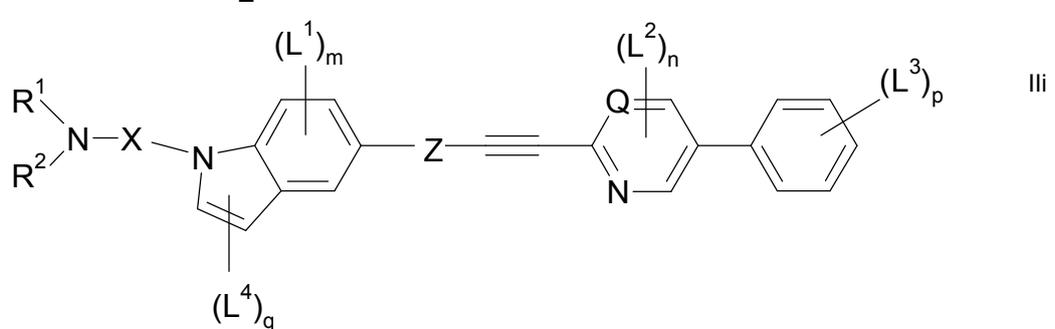
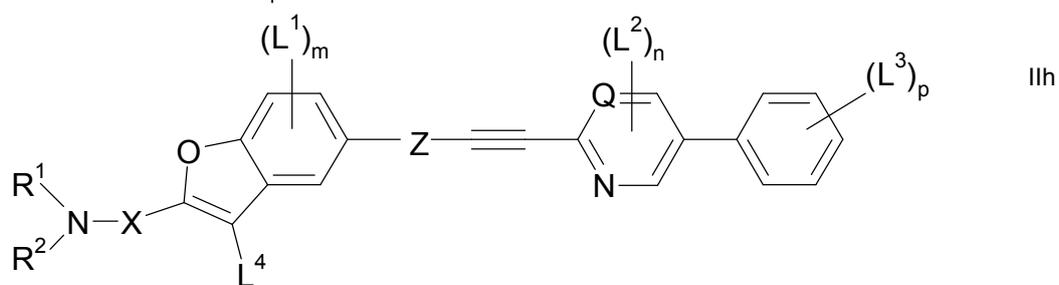
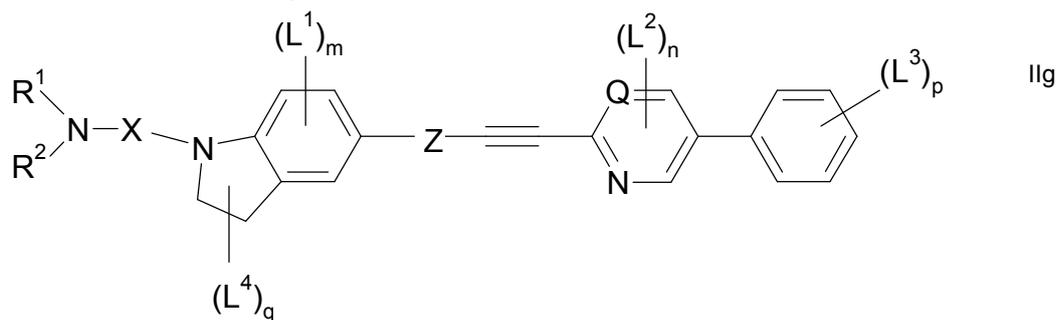
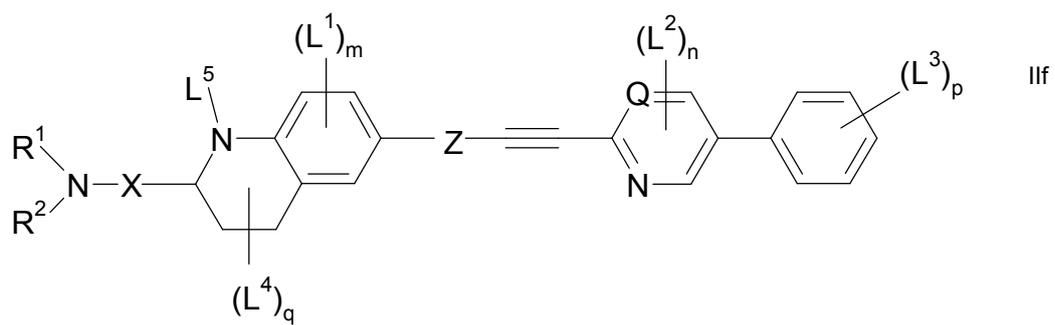
B presenta uno de los significados mencionados previamente como preferidos, con preferencia especial fenilo,

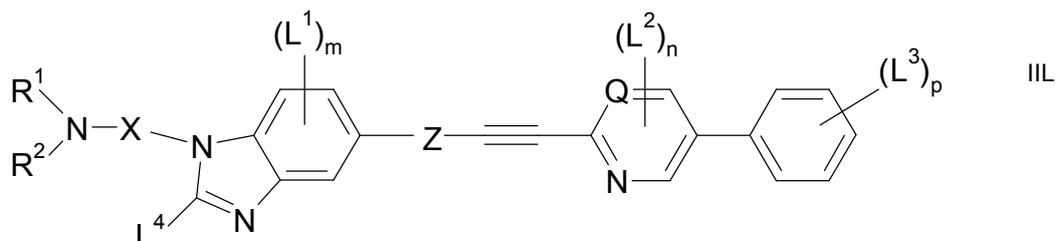
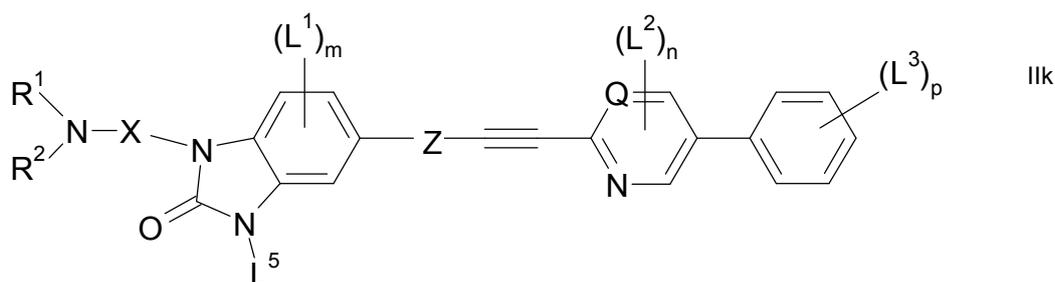
5 en donde A, B y/o Y pueden estar mono- o di-sustituídos, B también puede estar trisustituído en uno o varios átomos de C con R²⁰, en el caso de un anillo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituídos con nitro.

Se prefieren muy especialmente aquellos compuestos de la invención, en los cuales A, B, X, Y, Z, R¹, R² y W presentan, independientemente entre sí, los significados preferidos mencionados previamente.

10 Por ello, los compuestos de la invención de especial preferencia se describen con una de las fórmulas generales IIa a IIe







en las cuales

R^1 , R^2 , X y Z poseen los significados mencionados con anterioridad y

Q significa $-\text{CH}-$ o N, preferentemente $-\text{CH}-$, y

$L^1, L^2,$

5 $L^3, L^4,$ son H o poseen uno de los significados indicados para R^{20} , y

L^5 es H o posee uno de los significados indicados para R^{21} , y

m, n,

p, q son, independientemente entre sí, los valores 0, 1 ó 2, p también es el valor 3.

10 Un grupo de compuestos de preferencia muy especial puede ser descrito por la fórmula IIa, en la cual el grupo Q es $-\text{CH}-$.

Con preferencia, especialmente en las fórmulas IIa a IIl, los grupos antes mencionados poseen los siguientes significados:

15 X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

en las fórmulas IIa a IIe también $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ o 1,3-pirrolidinileno, en

20 donde el grupo pirrolidinileno está unido a través del grupo imino con Y, en donde en los significados mencionados con anterioridad uno o dos grupos $-\text{CH}_2-$ pueden estar

en donde el puente X puede estar unido con R^1 incluyendo el átomo de N unido con R^1 y X formando un

25 grupo heterocíclico, y

Z es un enlace sencillo o un puente seleccionado del grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-$
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, ciclopropileno, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^{10})-$ y $-\text{CH}(\text{R}^{10})-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ o
 $-\text{NR}^4-\text{CH}_2-$.

30 En los significados previamente enumerados para X y Z, un átomo de C puede estar sustituido con un radical hidroxilo, ω -hidroxilo-alquilo C_{1-3} , ω -(alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4} , y/o uno o dos átomos de C independientemente entre sí, con uno o dos radicales alquilo C_{1-4} iguales o diferentes, donde los radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico. Más allá de ello, en los grupos X y Z, uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con F y/o uno o dos átomos de C independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br.

R^4 posee en las definiciones de los grupos X y Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente $-\text{H}$, metilo, etilo, propilo o iso-propilo.

40 R^{10} posee en las definiciones de los grupos X y Z los significados indicados con anterioridad, preferentemente $-\text{OH}$, N-pirrolidinilo, amino-etoxi, alquil C_{1-4} -amino-etoxi o di-(alquil C_{1-4})-amino-etoxi.

Con preferencia muy especial, también significan

45 X $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

en las fórmulas IIa a IIc, también $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$, y/o

Z es un enlace sencillo, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ u $-\text{O}-\text{CH}_2-$, en especial un enlace sencillo o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y/o

$L^1, L^2,$
 $L^3, L^4,$

son, independientemente entre sí, F, Cl, Br, I, OH, ciano, alquilo C_{1-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , difluorometilo, trifluorometilo, amino, alquil C_{1-4} -amino, di-(alquil C_{1-4})-amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino-alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} -amino-alquilo C_{1-3} o di-(alquil C_{1-4})-amino-alquilo C_{1-3} o nitro, con la condición de que un fenilo sólo pueda estar monosustituido con nitro, y/o

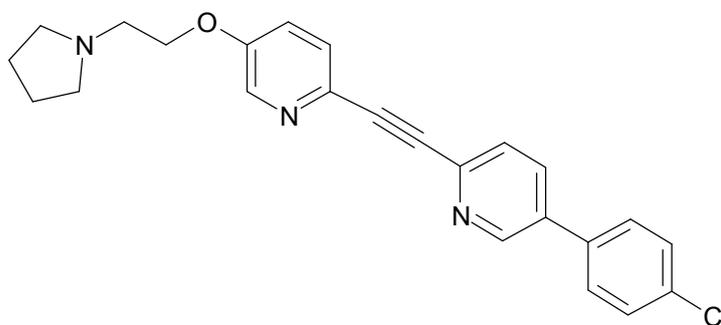
L^1 también es, adicionalmente, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ o $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-$ alquilo C_{1-4} ,

m, n, q son 0 ó 1 y/o

p es 1, 2 ó 3, en especial 1 ó 2.

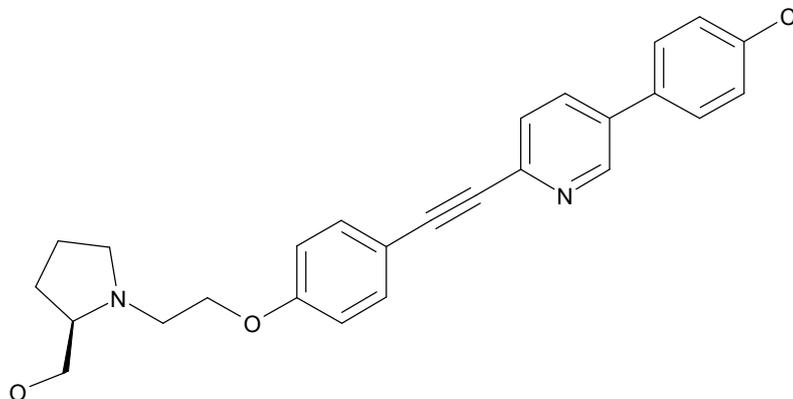
Se prefieren en especial los siguientes compuestos individuales:

1.



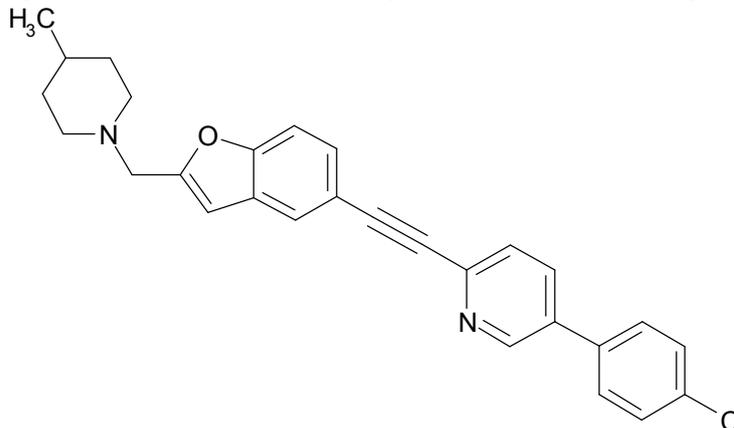
5-(4-cloro-fenil)-2-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-2-il-etinil]-piridina

2.



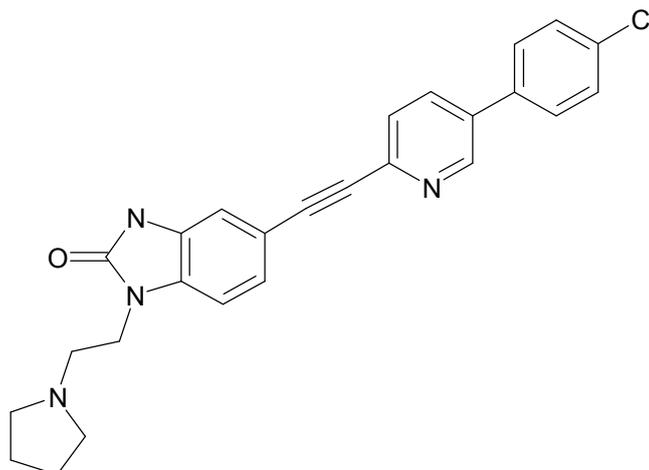
[(R)-1-(2-(4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi)-etil)-pirrolidin-2-il]-metanol

3.



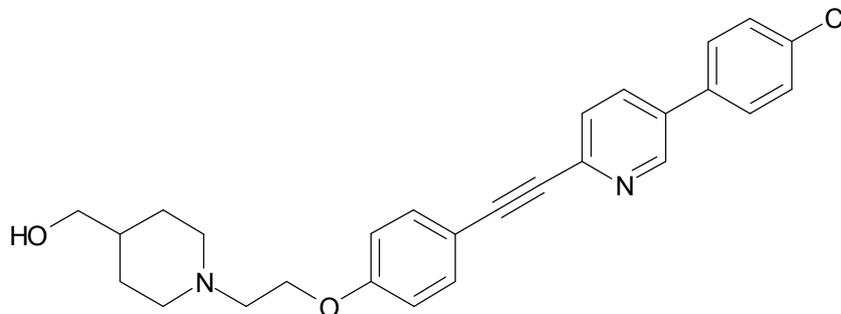
5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-benzofuran-5-iletinil]-piridina

4.



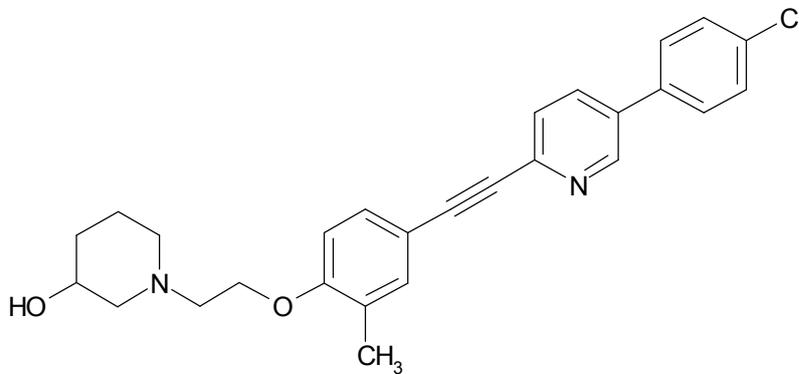
5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzimidazol-2-ona

5.



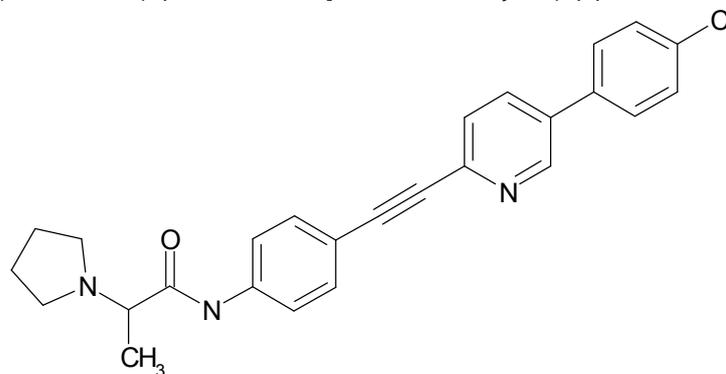
[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-metanol

6.



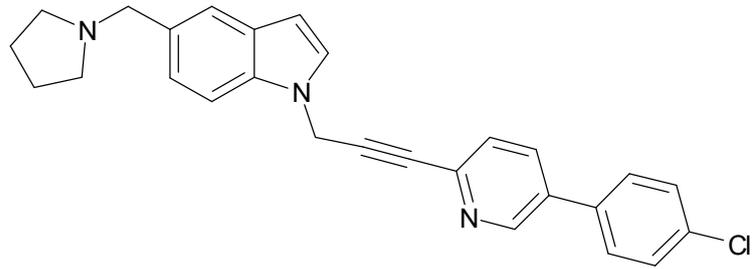
1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-3-ol

7.



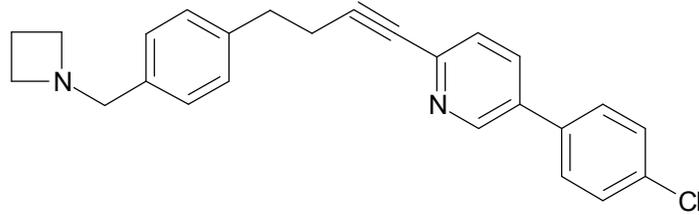
N-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-propionamida

8.



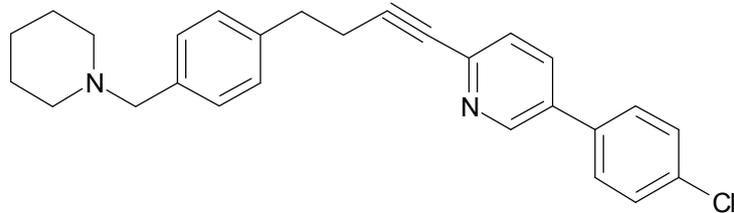
1-{3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-inil}-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol

9.



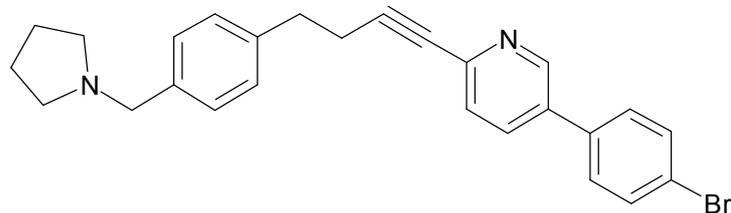
2-[4-(4-azetidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina

10.



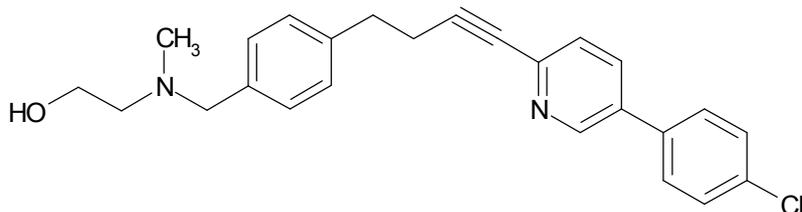
5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

11.



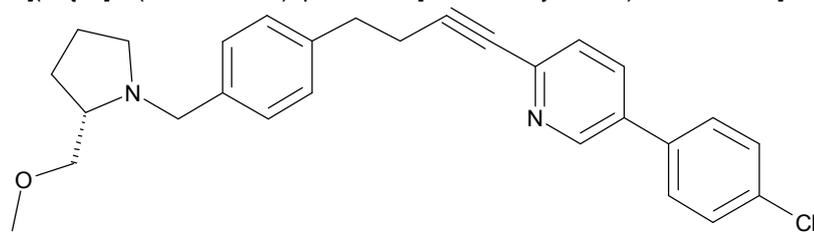
5-(4-bromo-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

12.



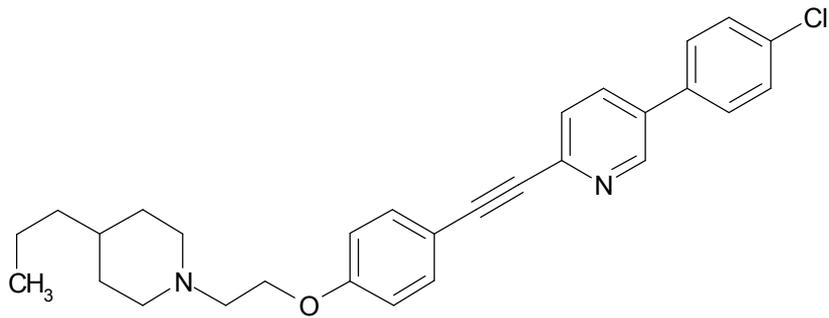
2-[(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-amino]-etanol

13.



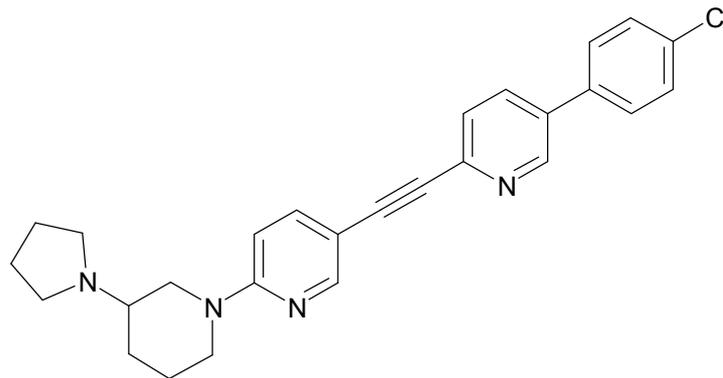
5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina

14.



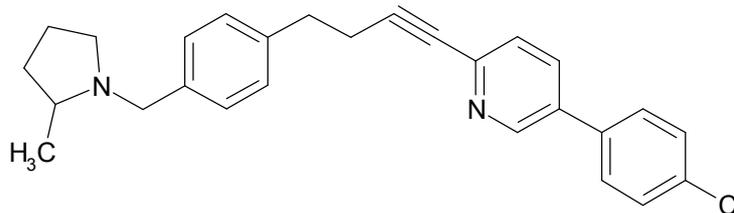
5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-propil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina

15.



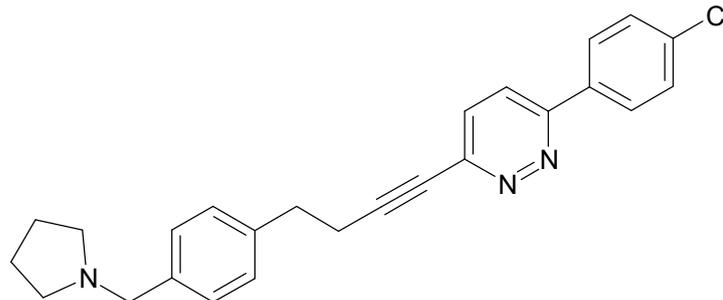
5'-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

16.



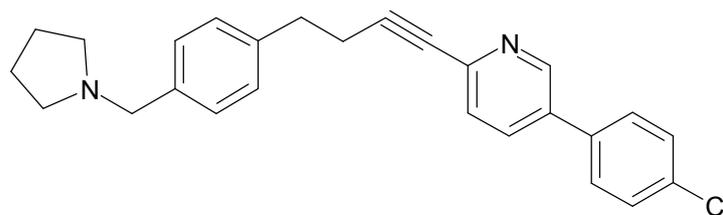
5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina

17.

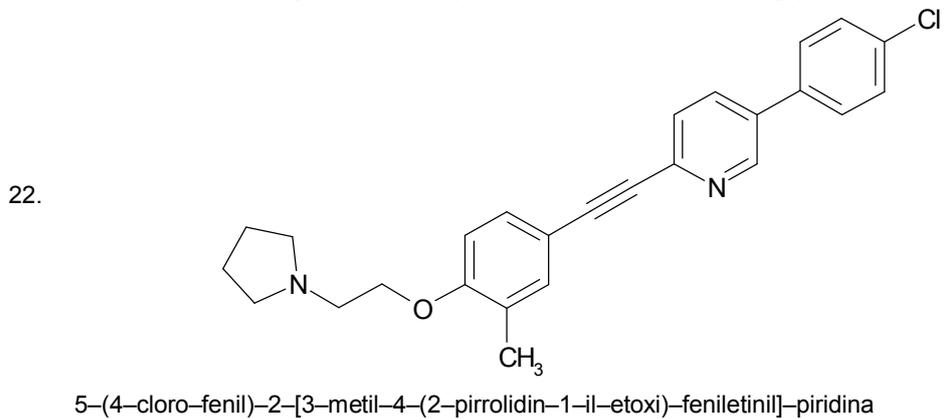
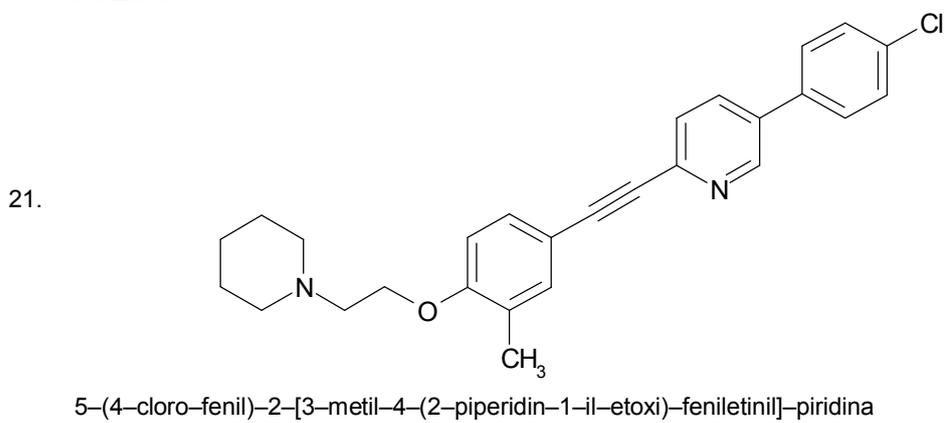
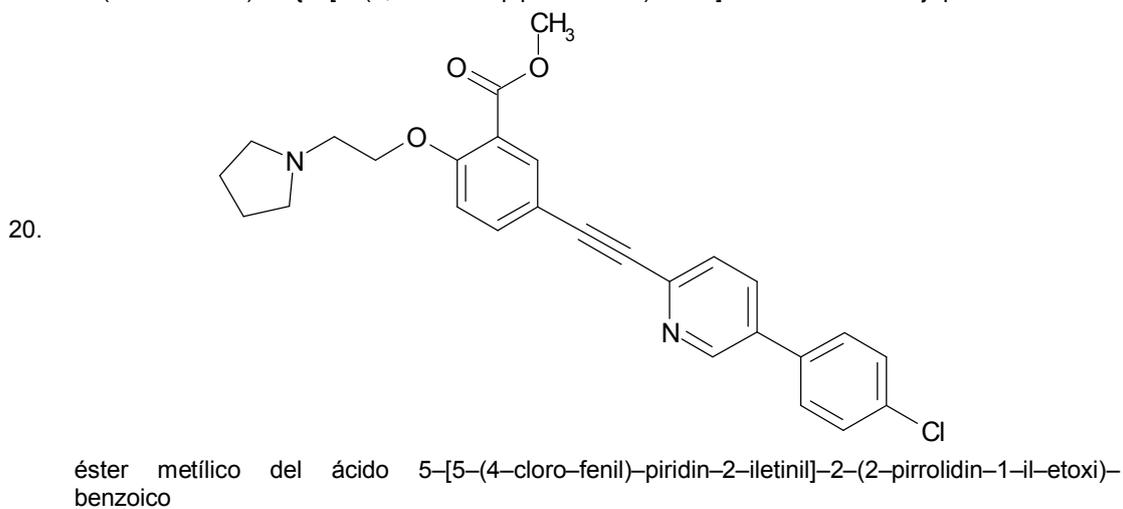
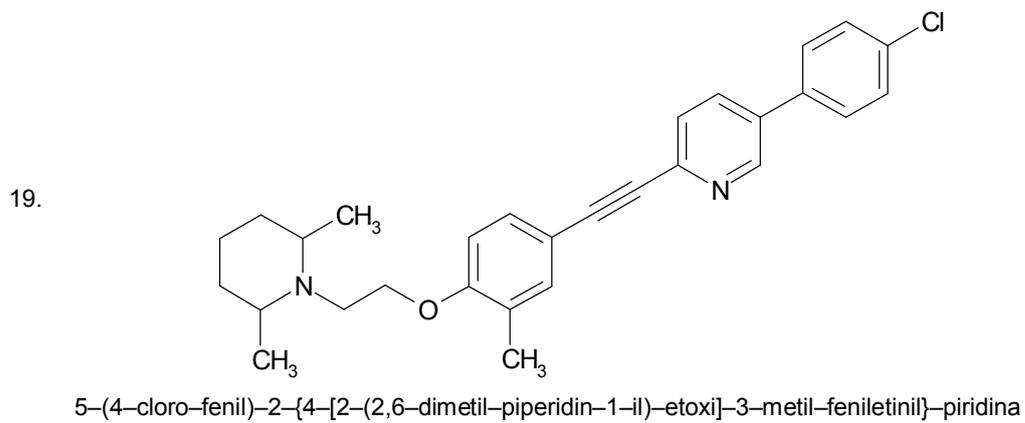


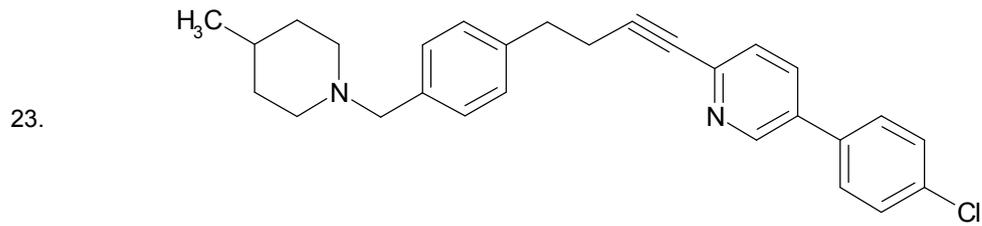
3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridazina

18.

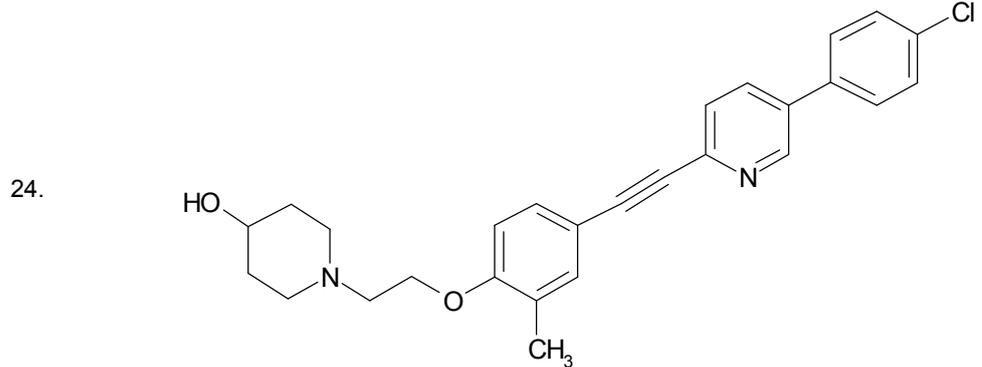


5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

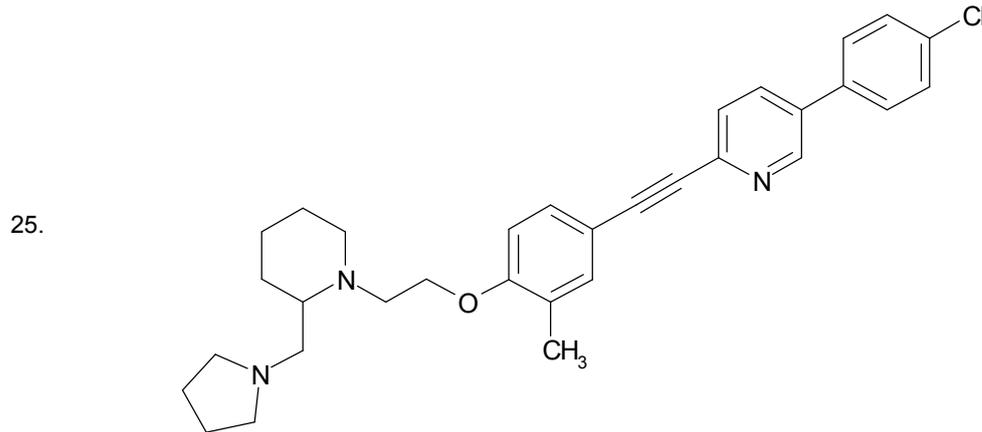




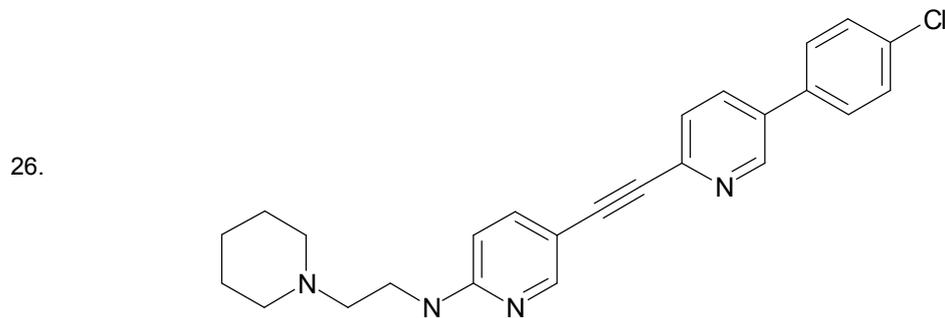
5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina



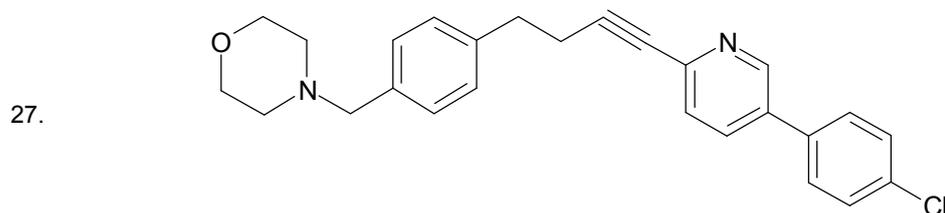
1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoksi}-etil)-piperidin-4-ol



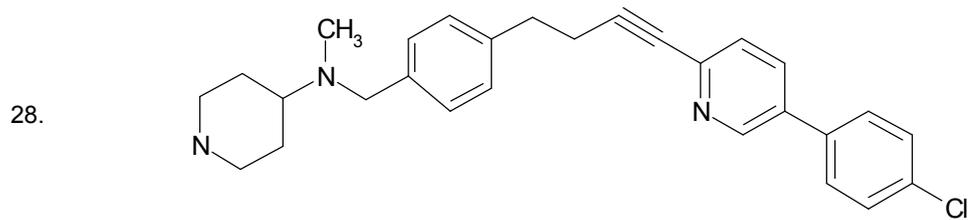
5-(4-cloro-fenil)-2-{3-metil-4-[2-(2-pirrolidin-1-ilmetil-piperidin-1-il)-etoksi]-feniletinil}-piridina



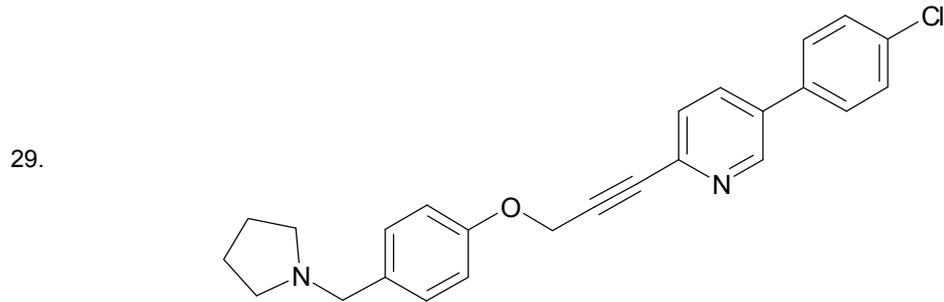
{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina



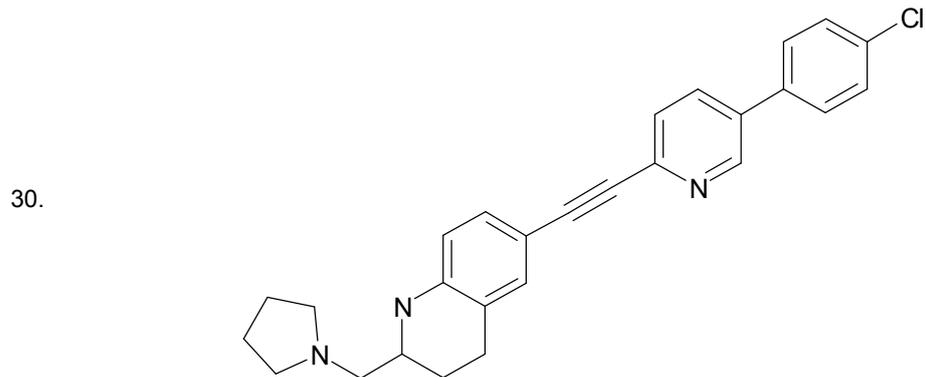
4-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-encil)-morfolina



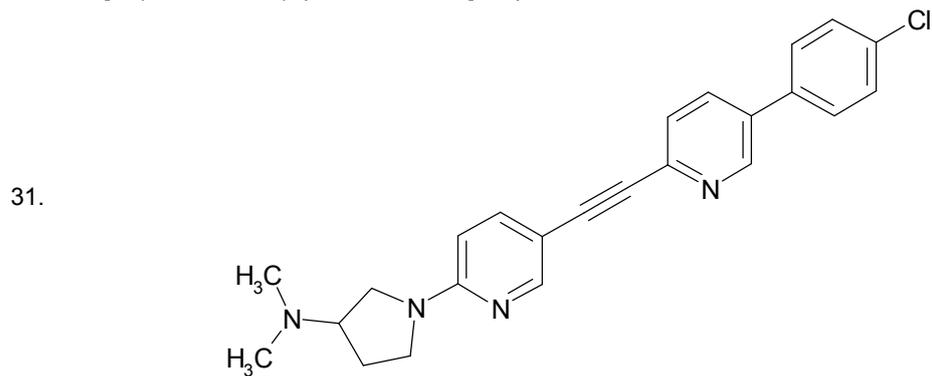
(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-piperidin-4-il-amina



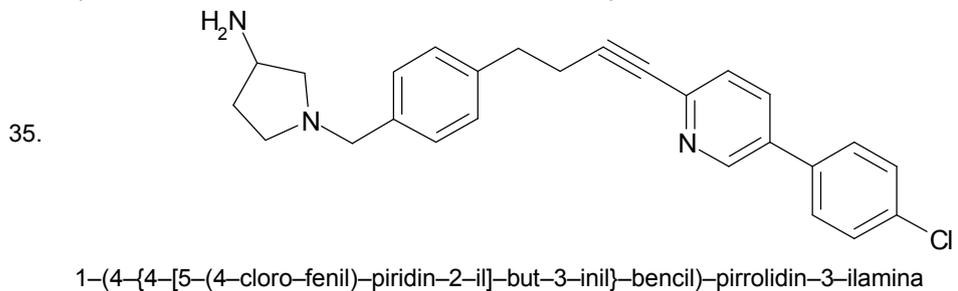
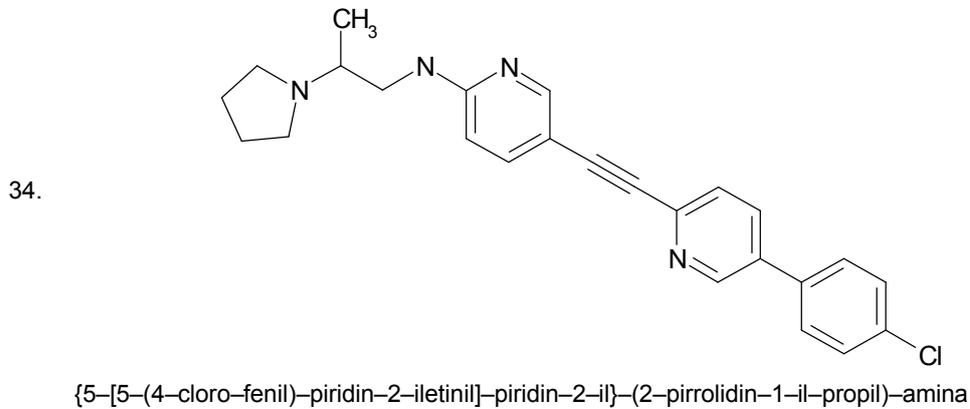
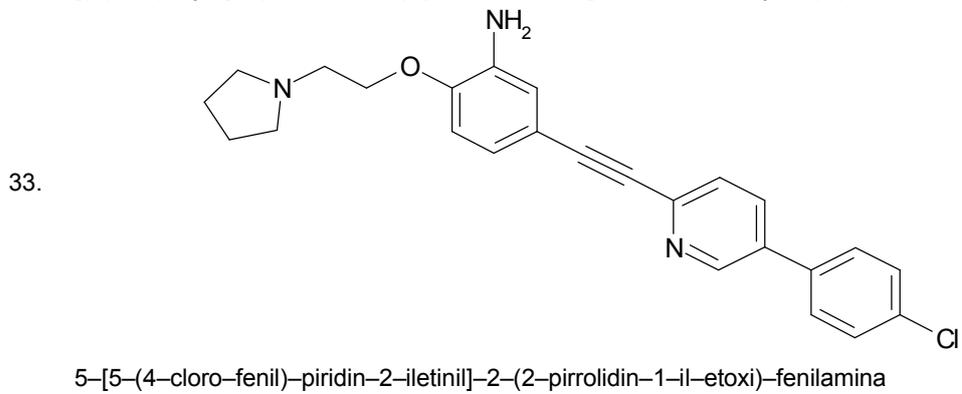
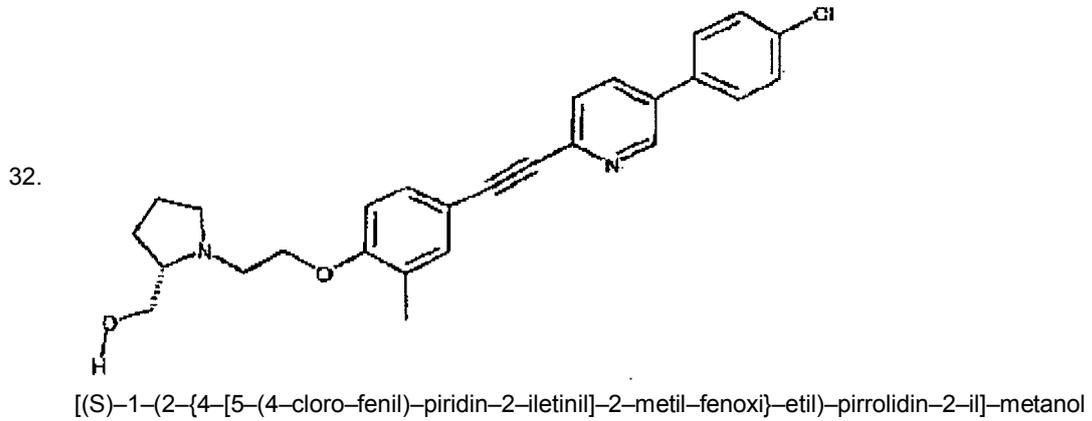
5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-prop-1-inil]-piridina

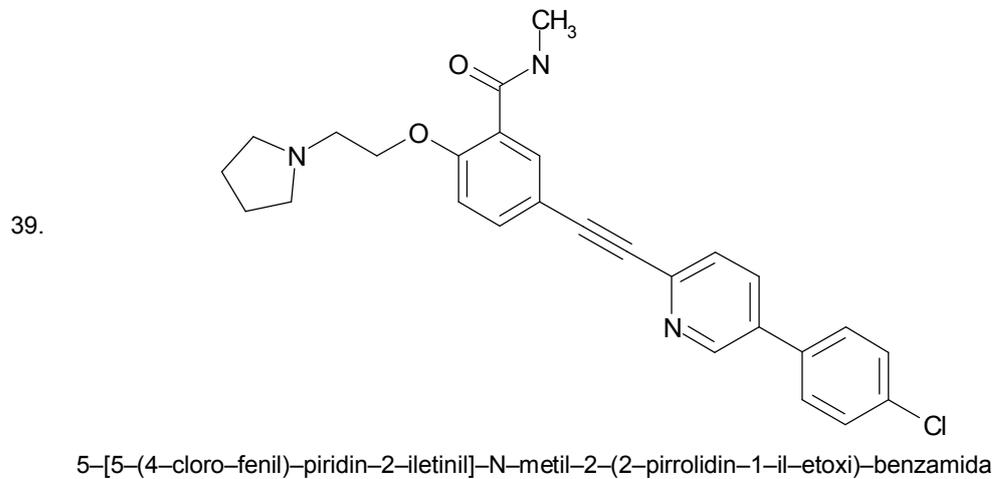
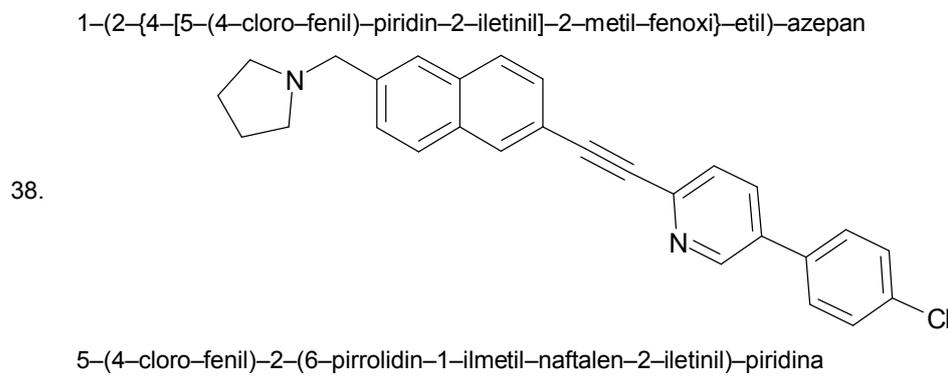
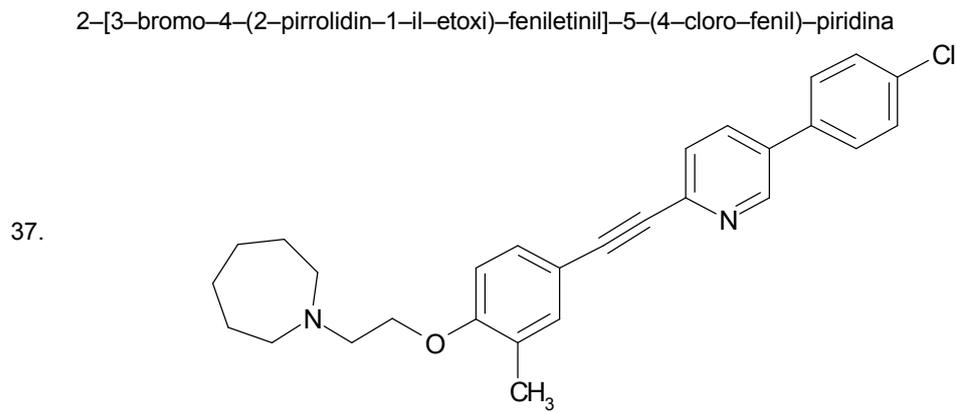
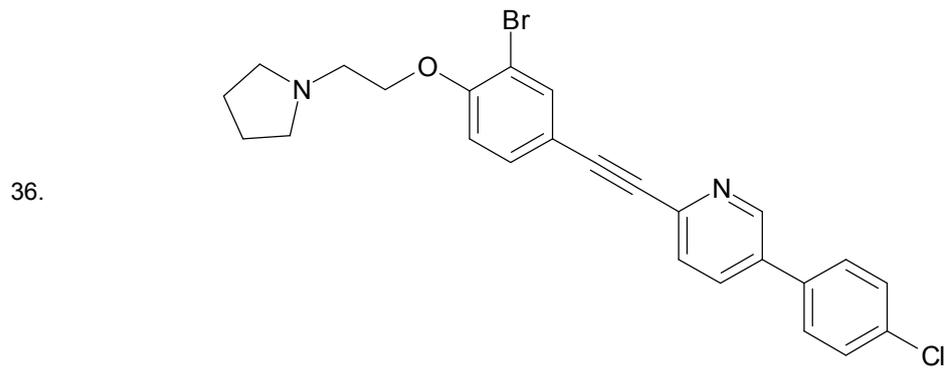


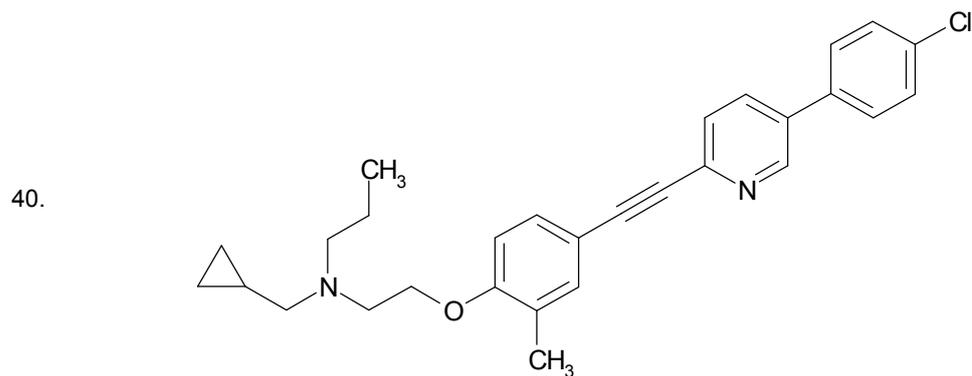
6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



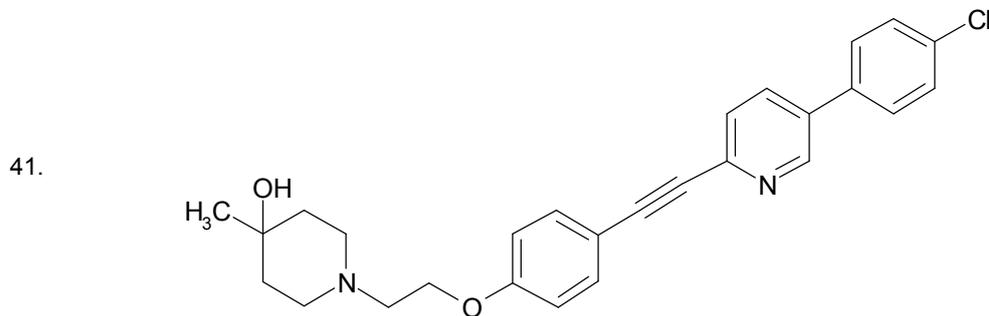
(1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-il)-dimetil-amina



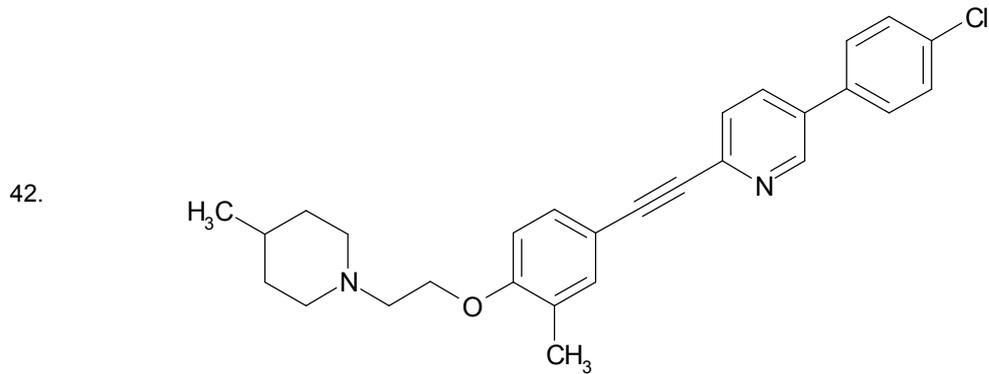




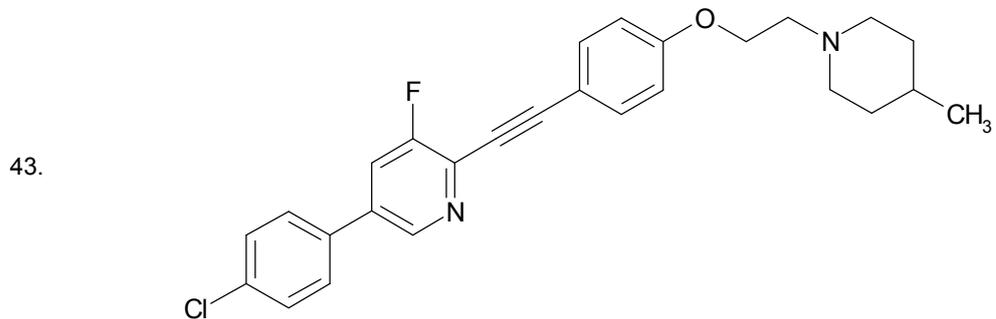
(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoksi}-etil)-ciclopropilmetil-propil-amina



1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoksi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ol

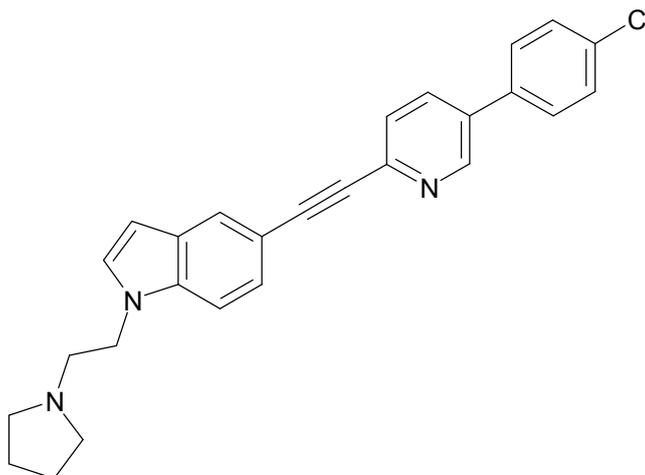


5-(4-cloro-fenil)-2-{3-metil-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoksi]-feniletinil}-piridina



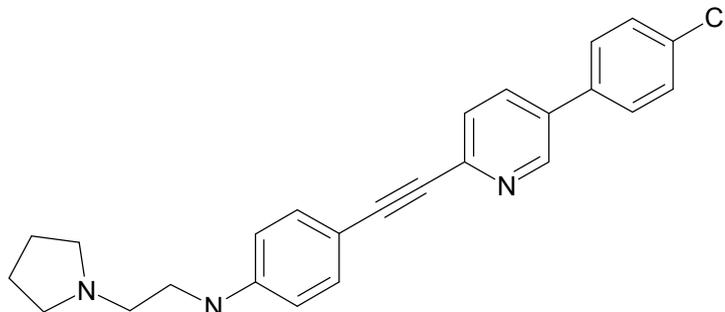
5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoksi]-feniletinil}-piridina

44.



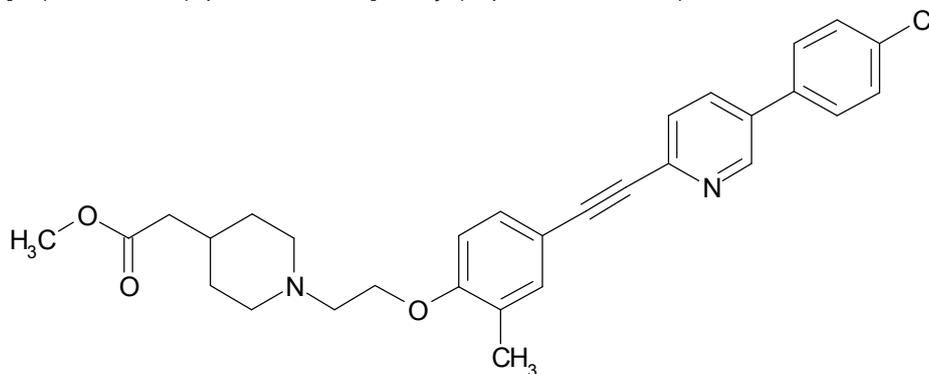
45.

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol



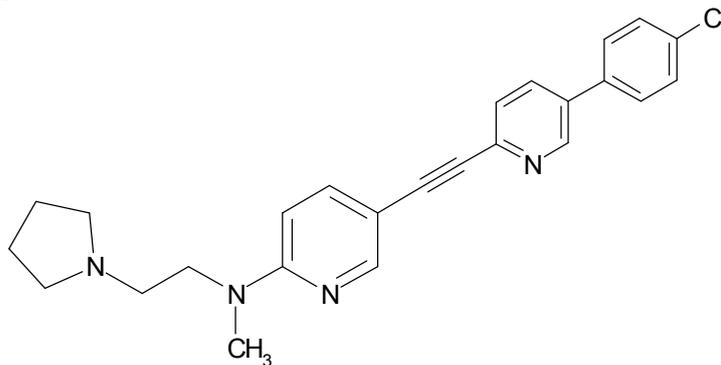
46.

{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



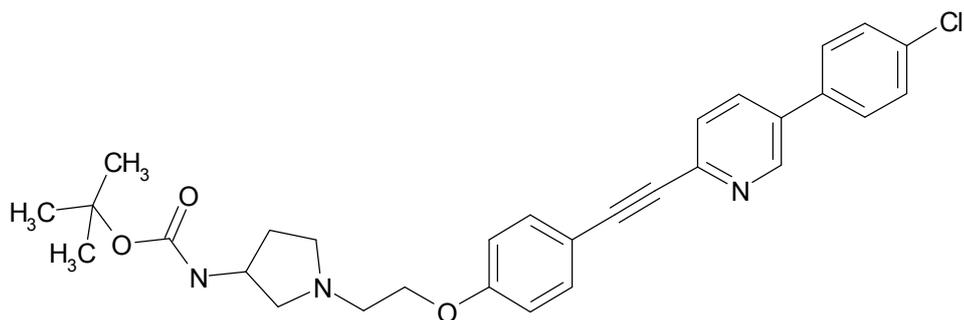
47.

éster metílico del ácido [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-acético



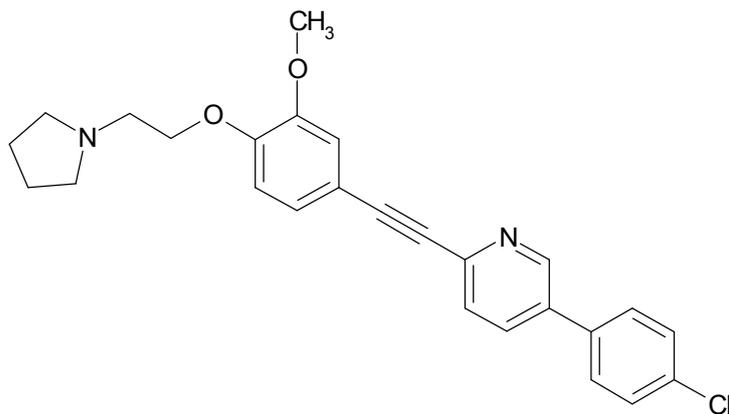
{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

48.



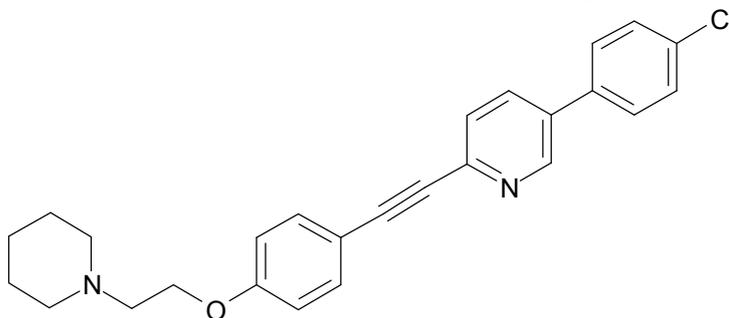
éster terc.-butílico del ácido [1-(2-(4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi)-etil)-pirrolidin-3-il]-carbámico

49.



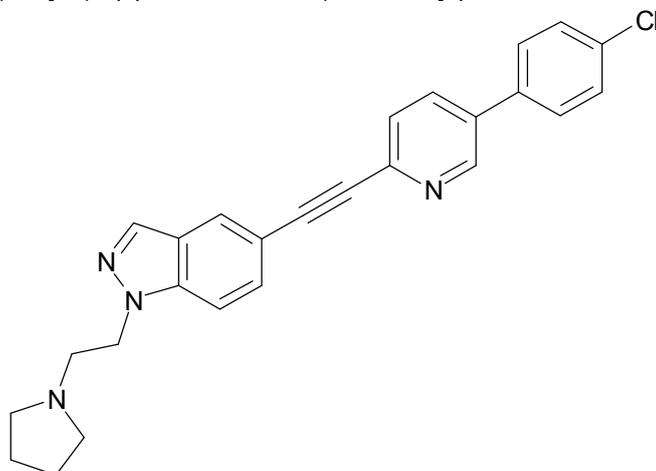
5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

50.



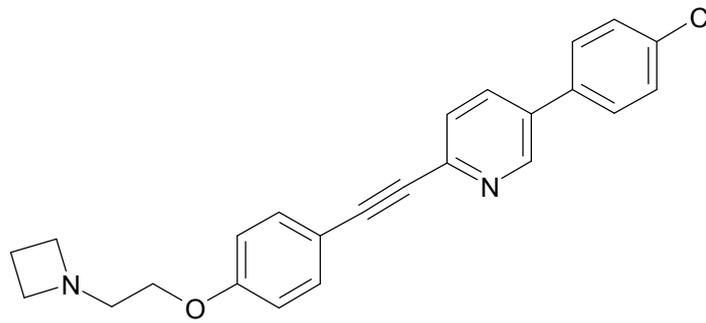
5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

51.



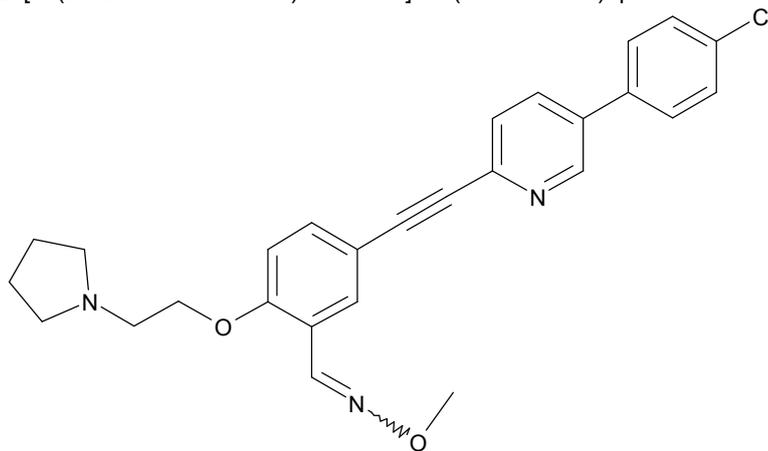
5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indazol

52.



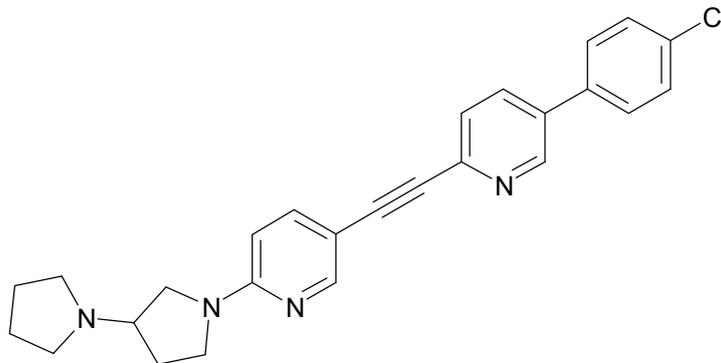
53.

2-[4-(2-azetidín-1-íl-etoxi)-feniletinil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina



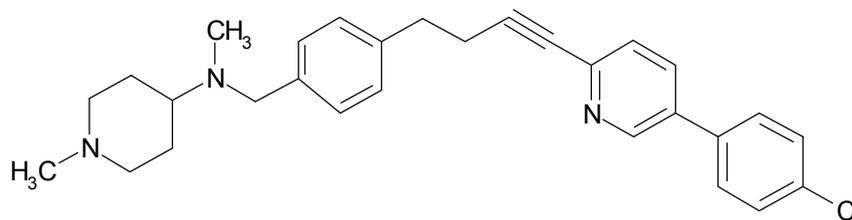
54.

O-metil-oxima del 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-íl-etoxi)-benzaldehído



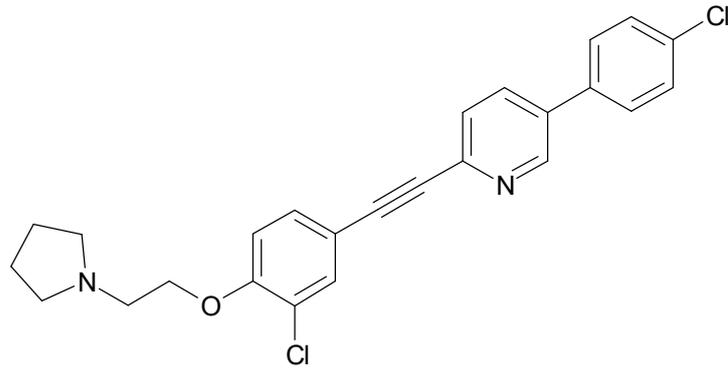
55.

1'-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-íl]-but-3-inil]-bencilo

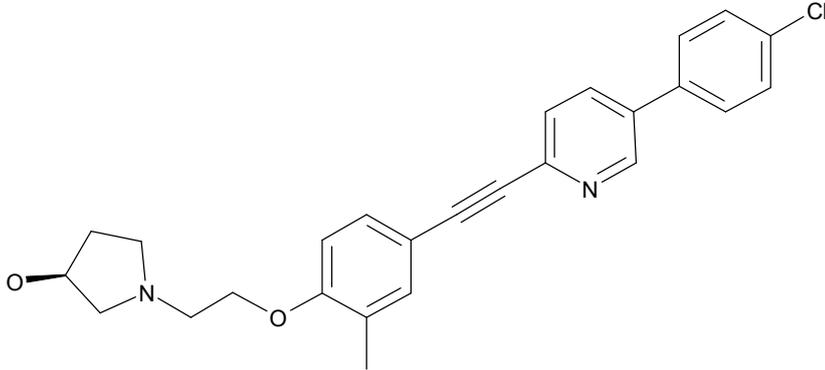


(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-íl]-but-3-inil}-bencil)-metil-(1-metil-piperidin-4-íl)-amina

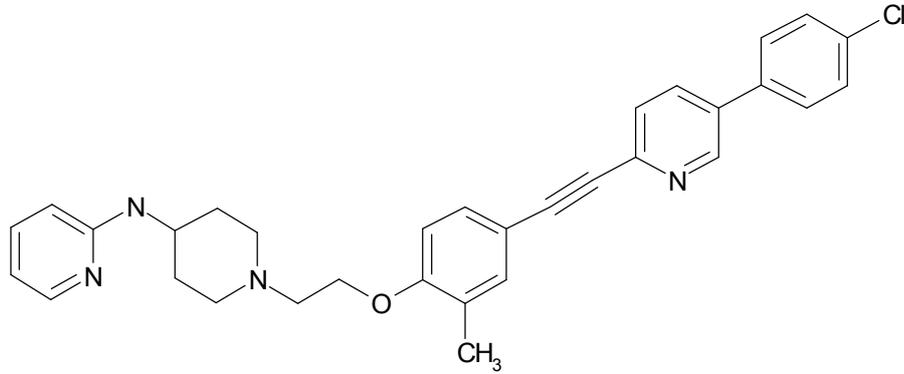
56.



57. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-cloro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

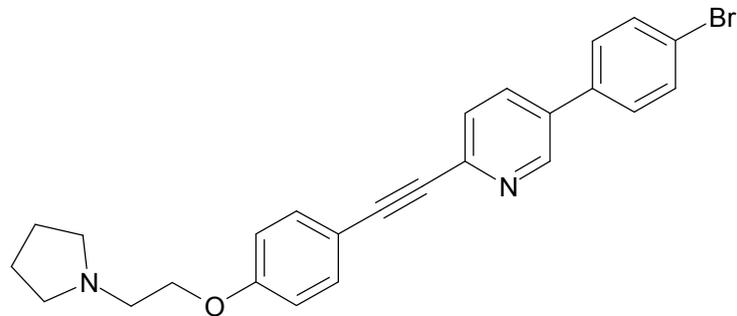


58. (S)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-ol



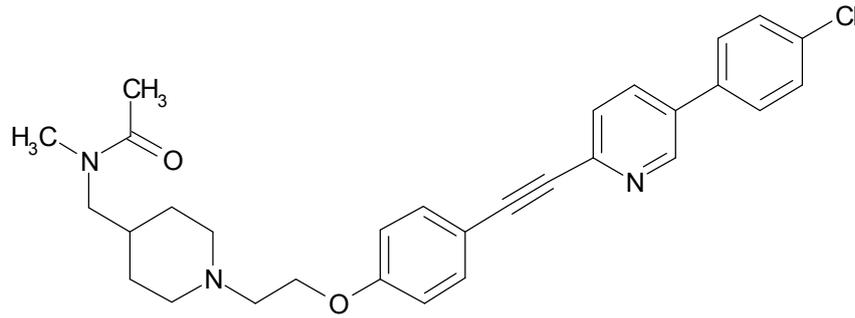
59. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-piridin-2-il-amina

59.



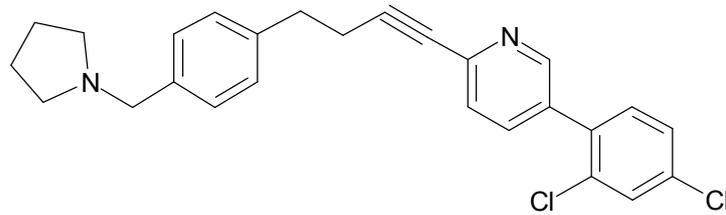
5-(4-bromo-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

60.



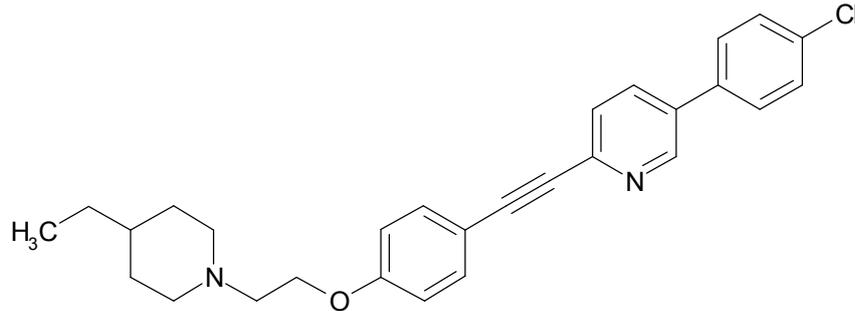
N-[1-(2-[4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi]-etil)-piperidin-4-ilmetil]-N-metil-acetamida

61.



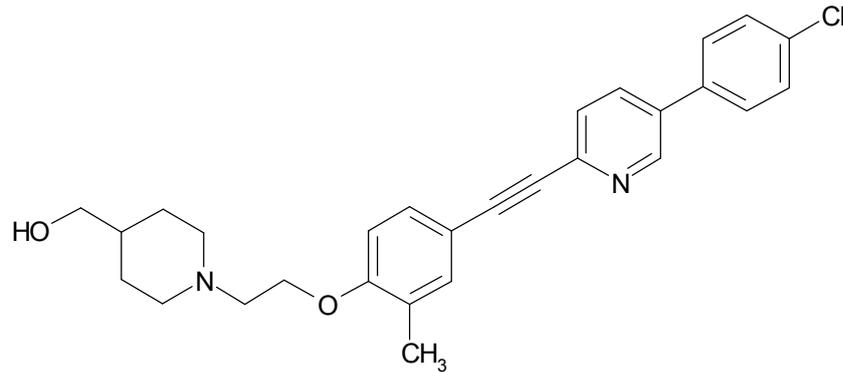
5-(2,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

62.



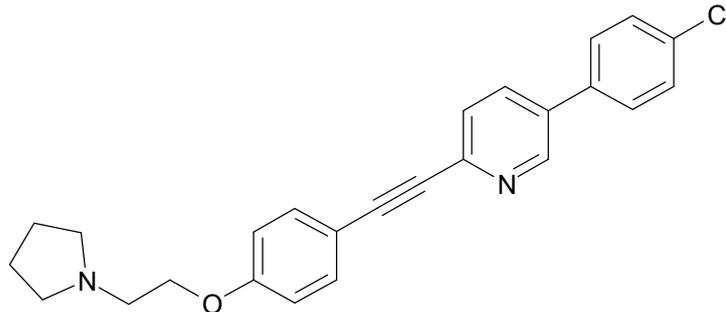
5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(4-etil-piperidin-1-il)-etoksi]-feniletinil]-piridina

63.



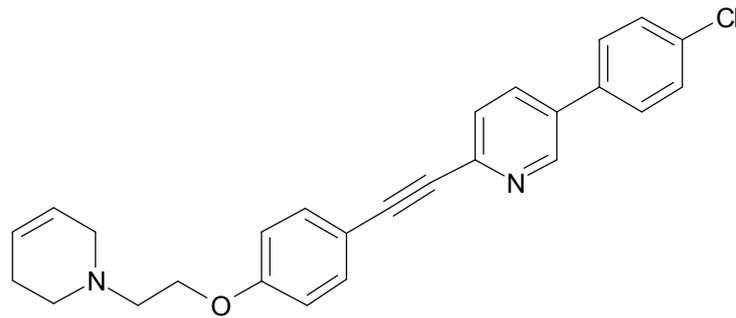
[1-(2-[4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi]-etil)-piperidin-4-il]-metanol

64.



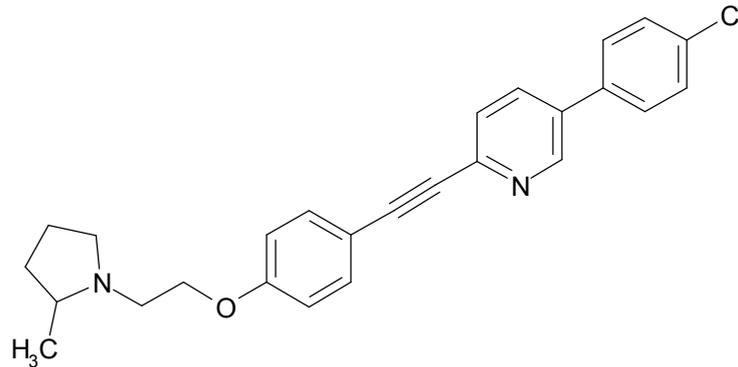
5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoksi)-feniletinil]-piridina

65.



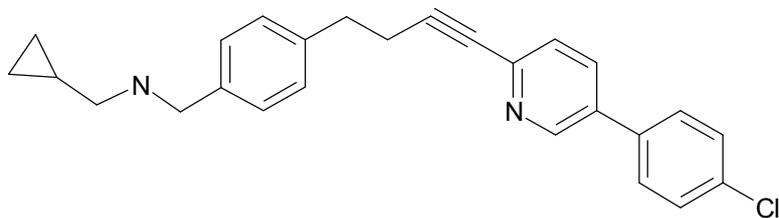
66.

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etoksi]-feniletinil]-piridina



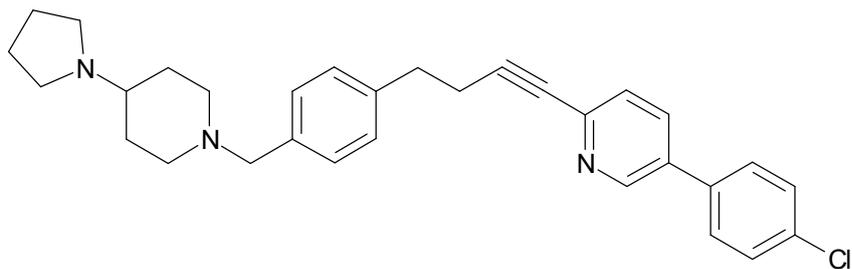
5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-etoksi]-feniletinil]-piridina

67.



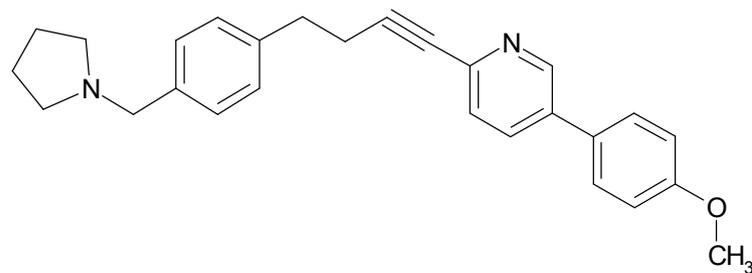
(4-[4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil]-bencil)-ciclopropilmetil-amina

68.

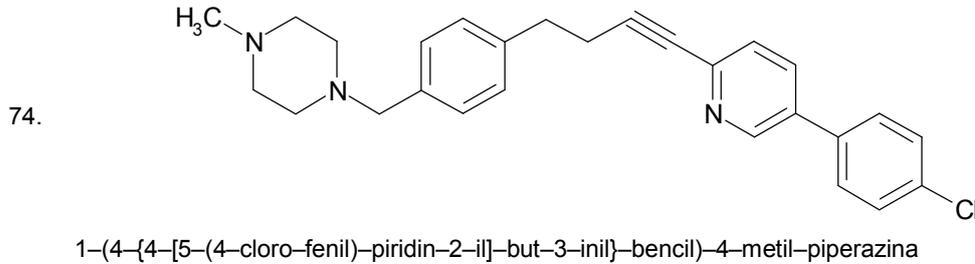
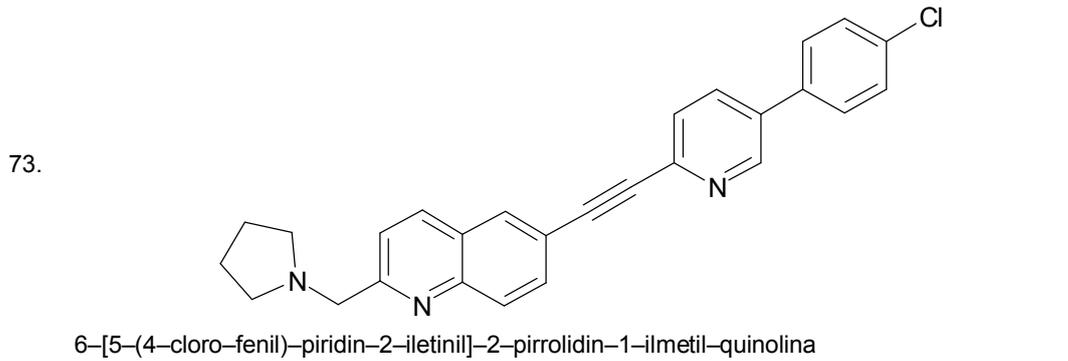
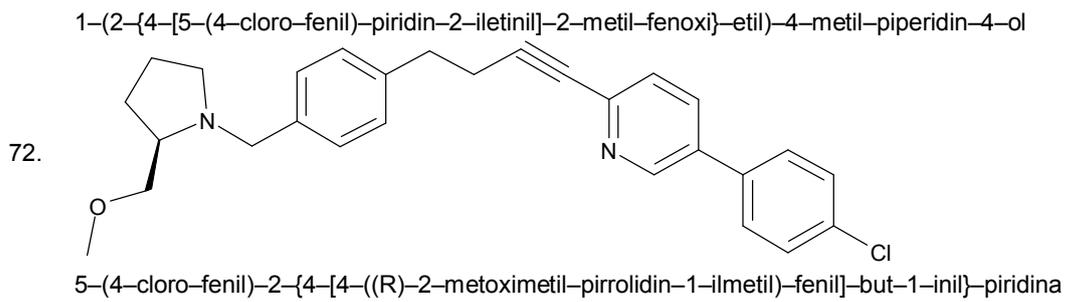
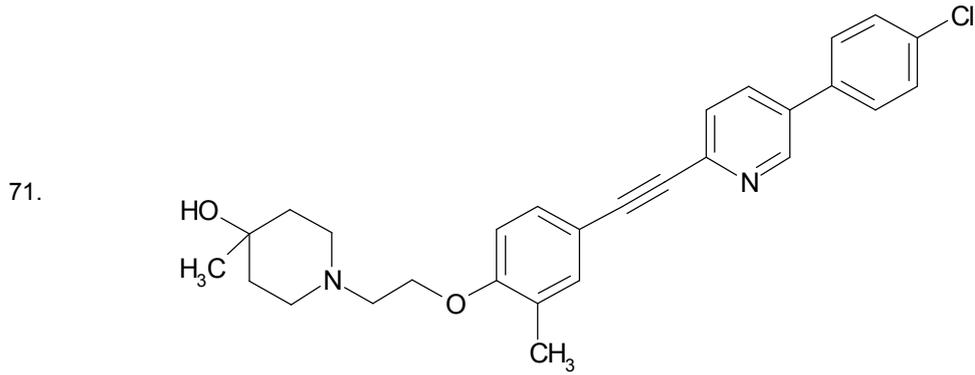
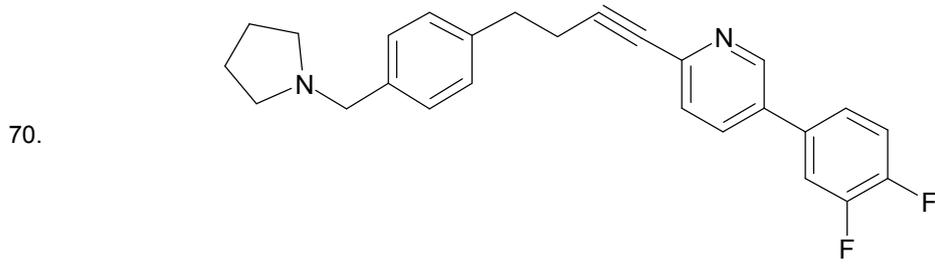


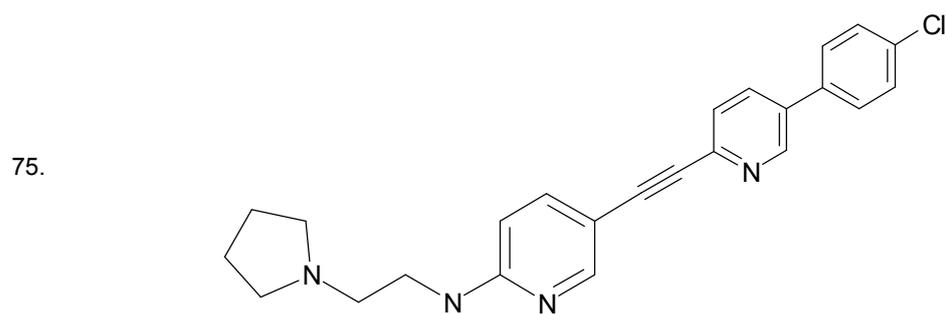
5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[4-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil]-piridina

69.

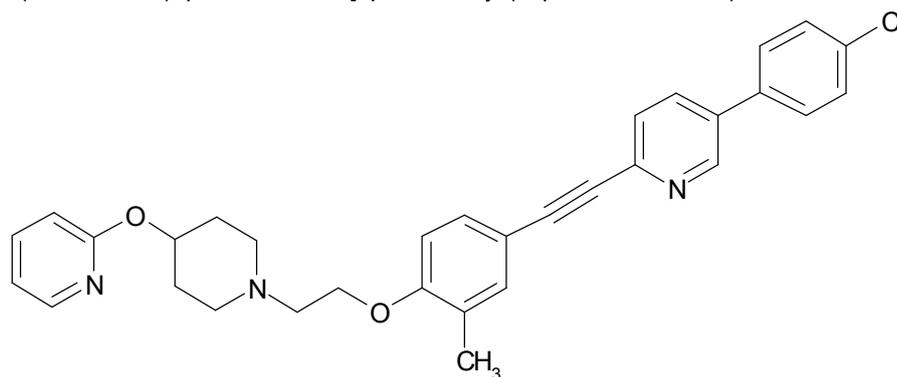


5-(4-metoxi-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

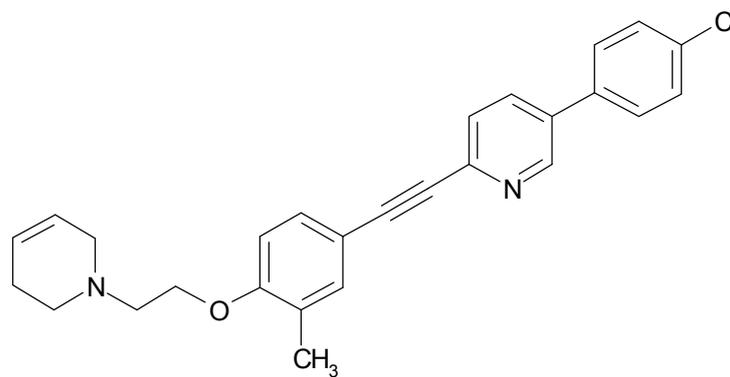




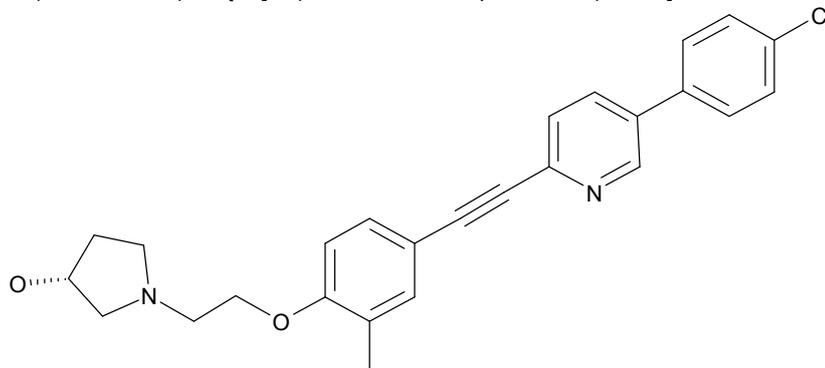
76. {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



77. 5-(4-cloro-fenil)-2-(3-metil-4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-etoksi}-feniletinil)-piridina

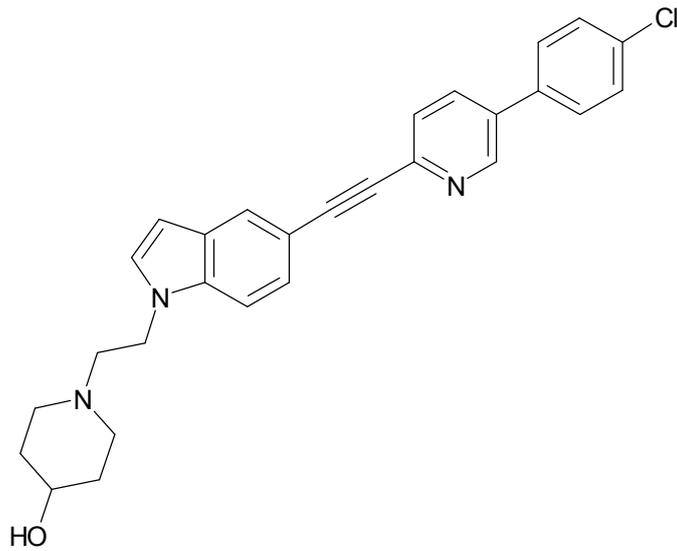


78. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etoksi]-3-metil-feniletinil}-piridina



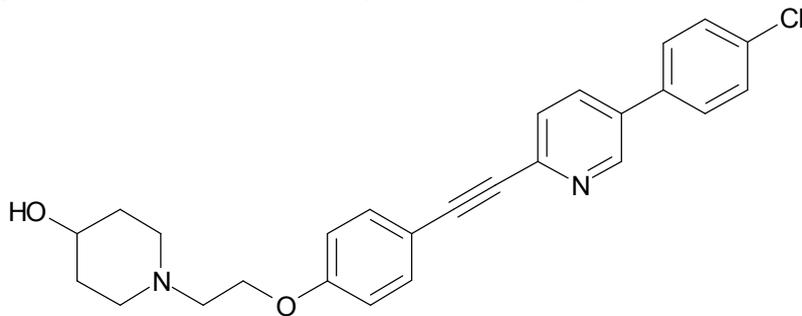
(R)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoksi}-etil)-pirrolidin-3-ol

79.



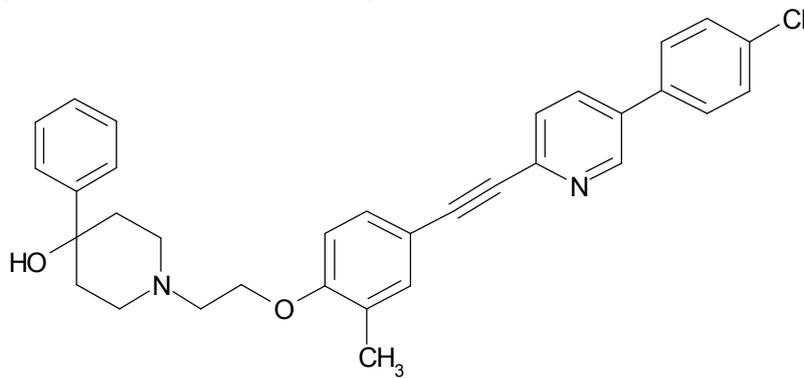
80.

1-(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-piperidin-4-ol



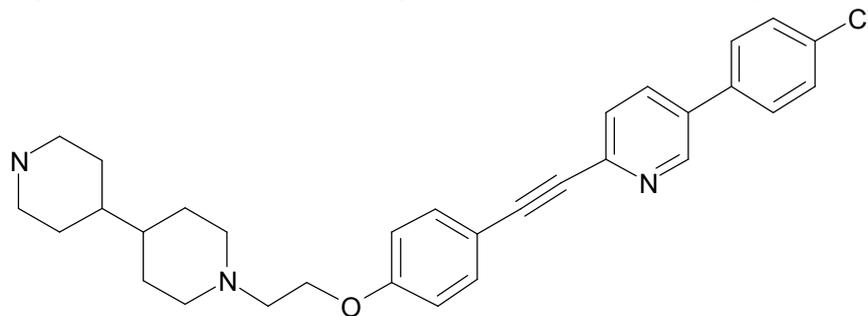
81.

1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ol



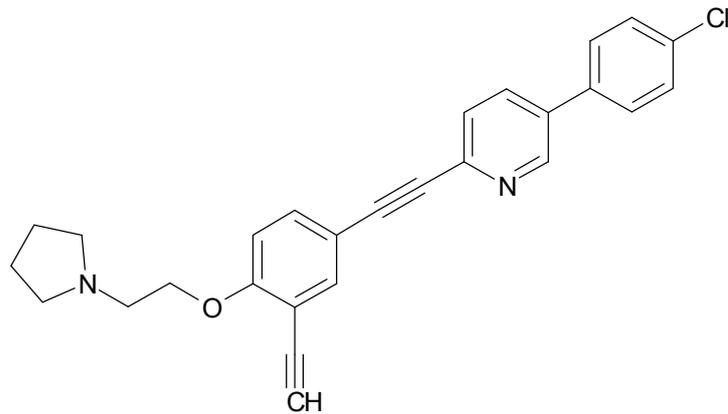
82.

1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-fenil-piperidin-4-ol



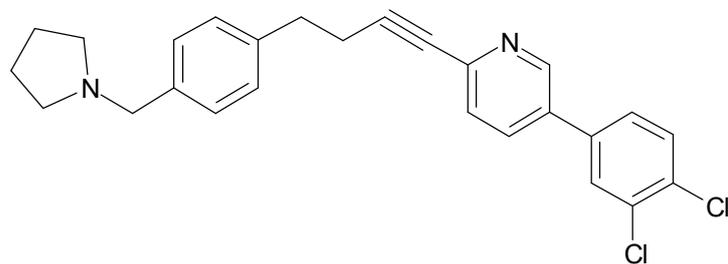
1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-[4,4']bipiperidinilo

83.



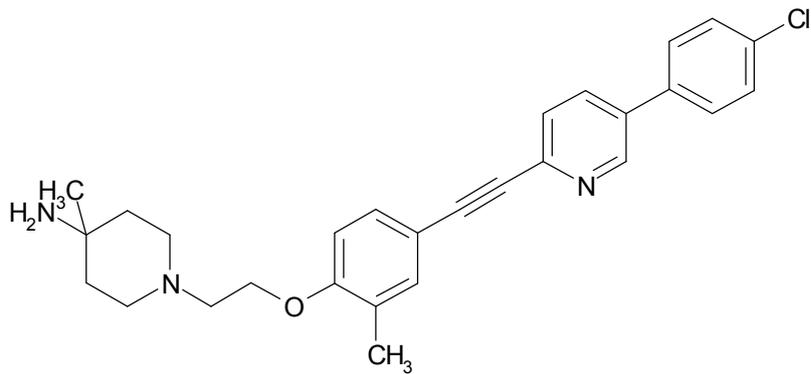
5-(4-cloro-fenil)-2-[3-etinil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

84.



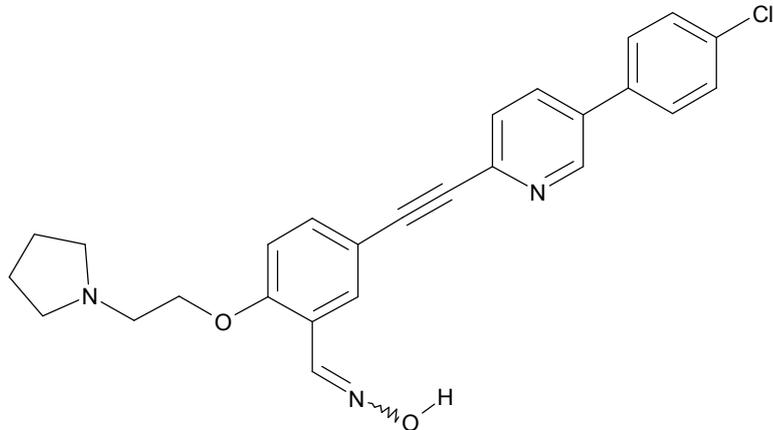
5-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-il-metil-fenil)-but-1-inil]-piridina

85.



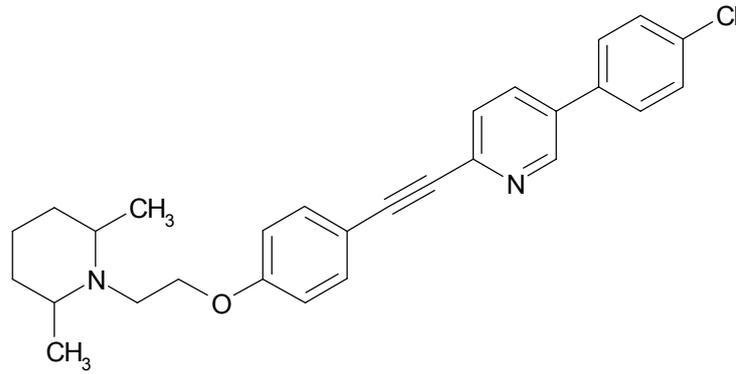
1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ilamina

86.



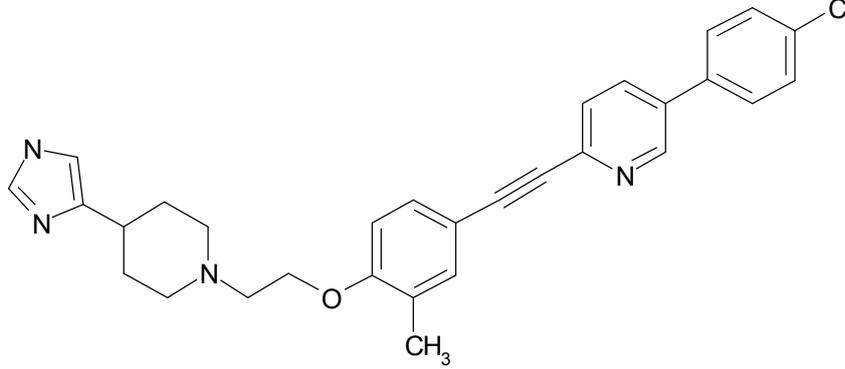
5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído-oxima

87.



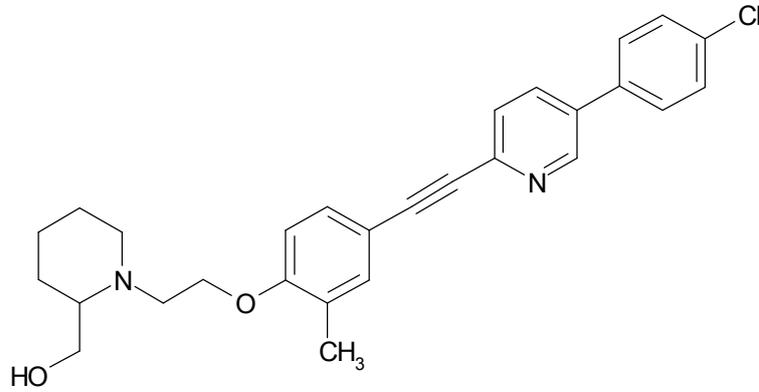
88.

5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina



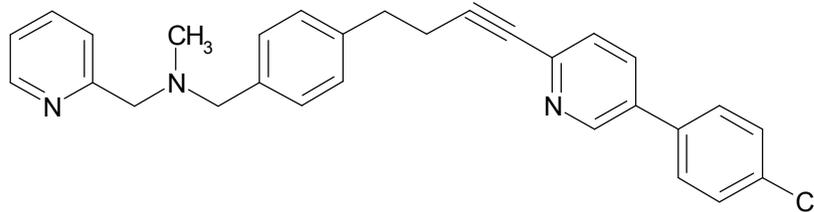
89.

5-(4-cloro-fenil)-2-(4-{2-[4-(1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-3-metil-feniletinil)-piridina



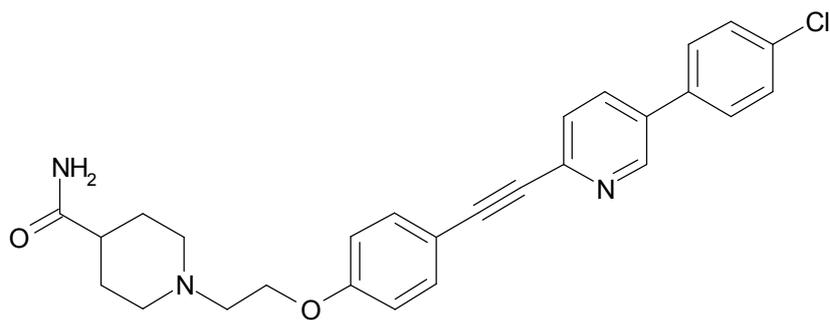
90.

[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-2-il]-metanol



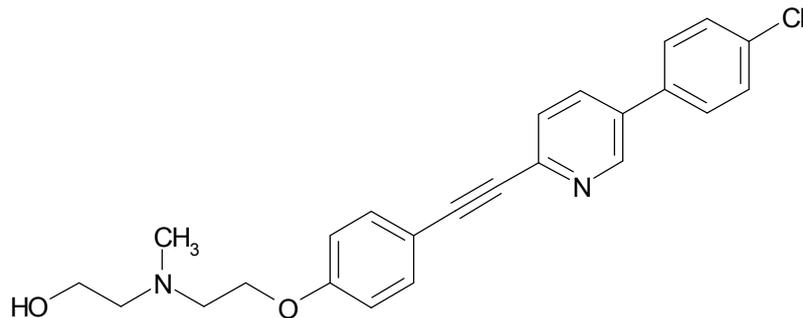
(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-piridin-2-ilmetil-amina

91.



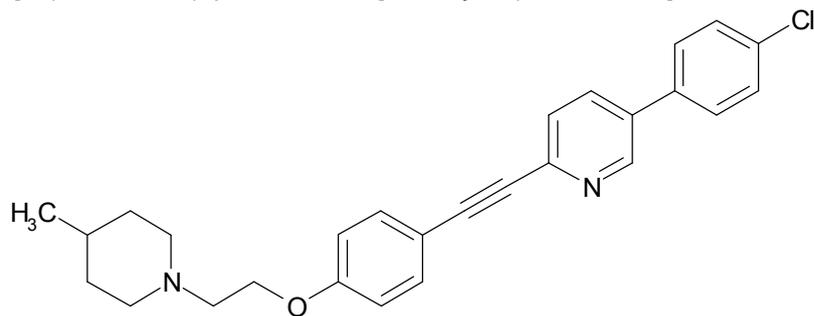
92.

amida del ácido 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-carboxílico



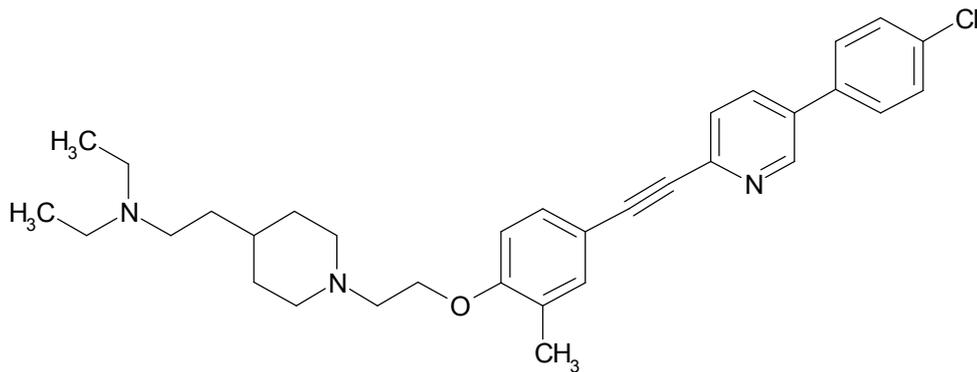
93.

2-[(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-metil-amino]-etanol



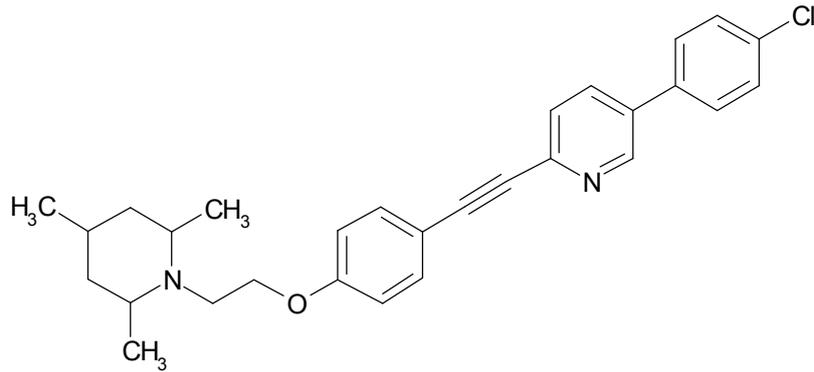
94.

5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina

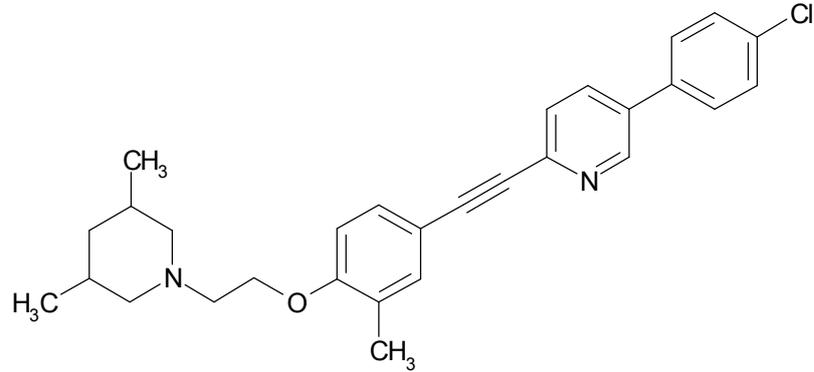


{2-[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-etil}-diel-amina

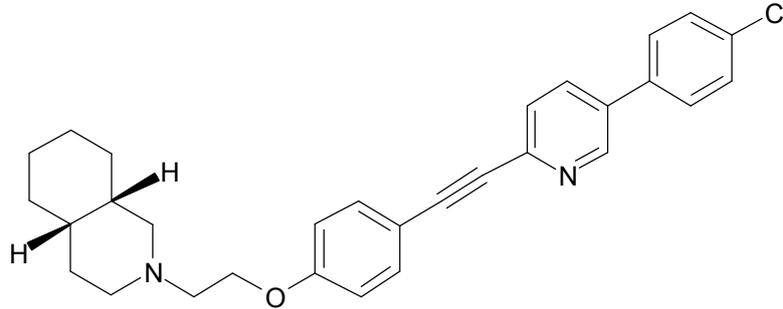
95.



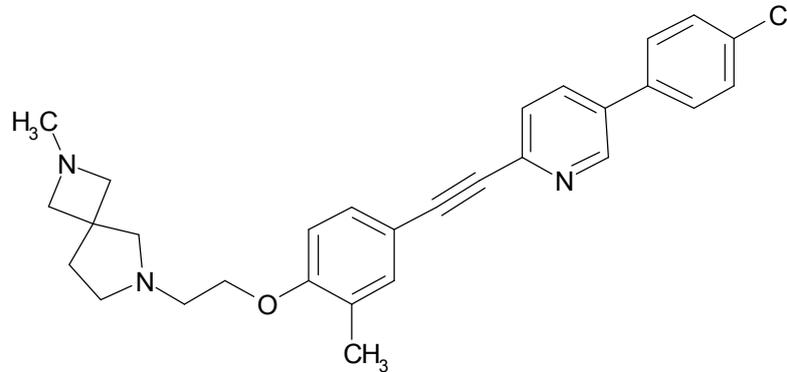
96. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,4,6-trimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina



97. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metil-feniletinil}-piridina

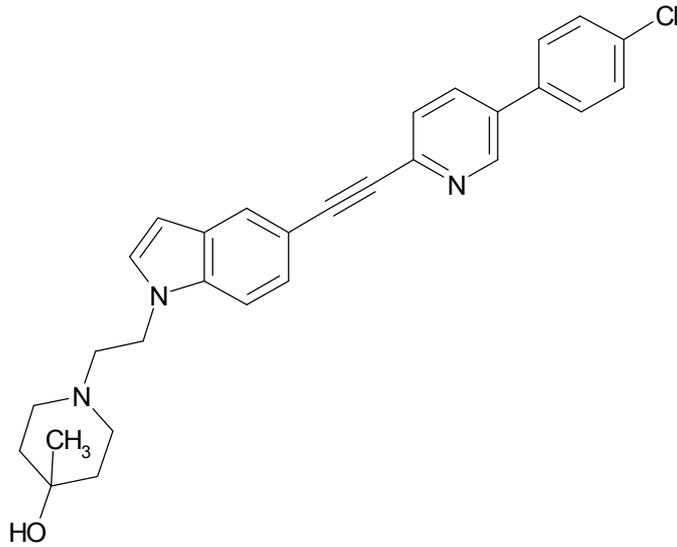


98. cis-2-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-decahidro-isoquinolina



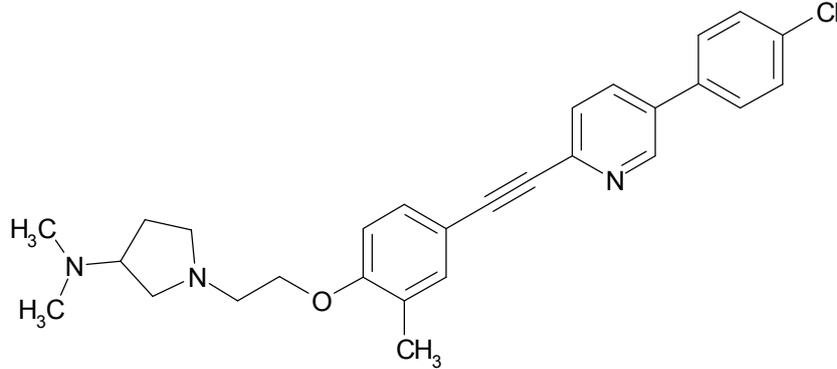
6-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-2-metil-2,6-diaza-espiro[3,4]octano

99.



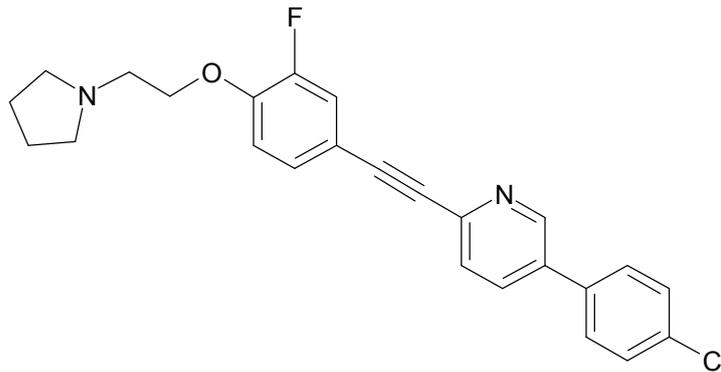
100.

1-(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-4-metil-piperidin-4-ol



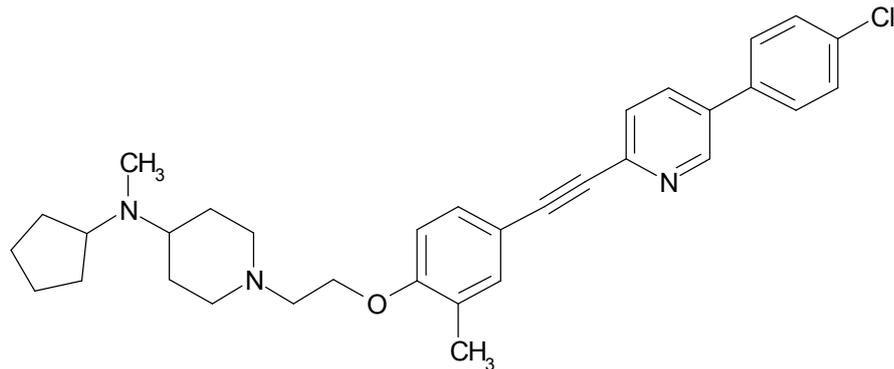
101.

[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoksi}-etil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina

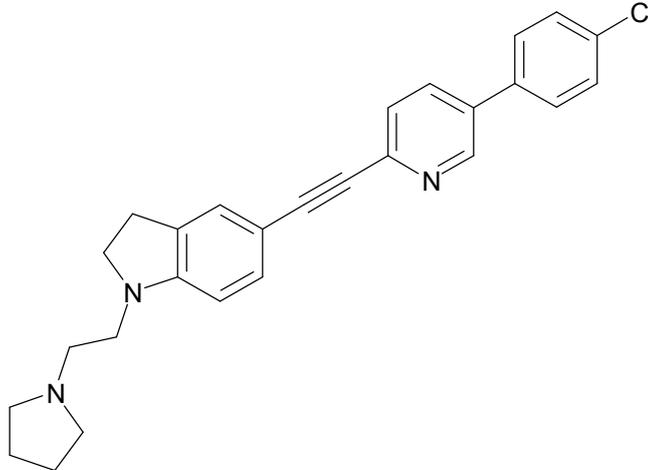


102.

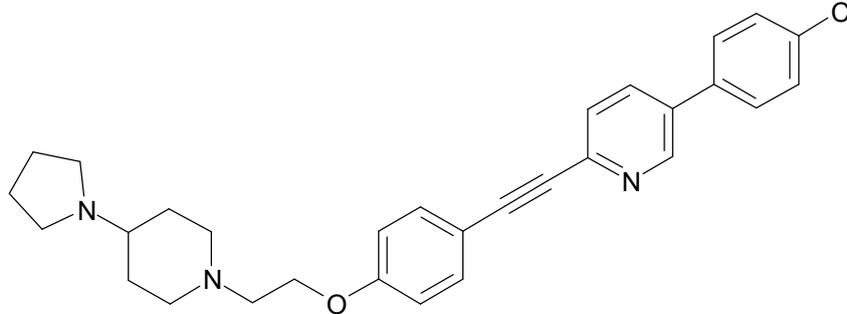
5-(4-cloro-fenil)-2-[3-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



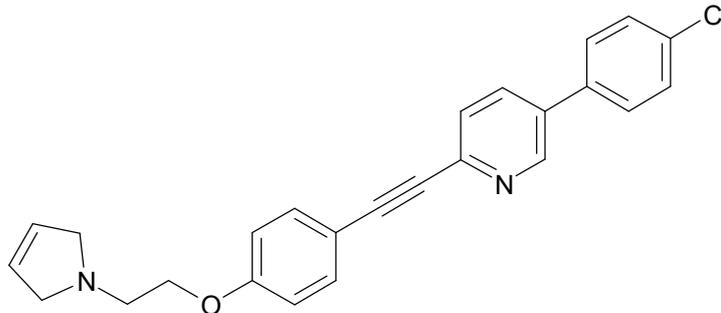
103. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-ciclopentil-metil-amina



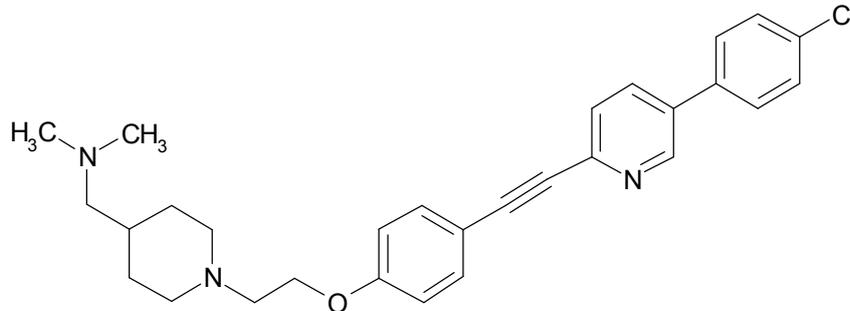
104. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol



105. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina

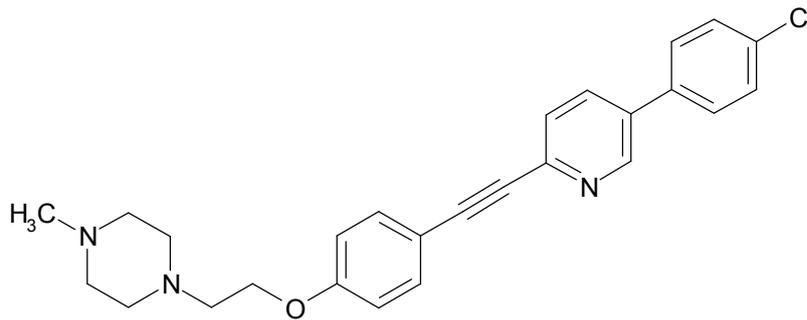


106. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina



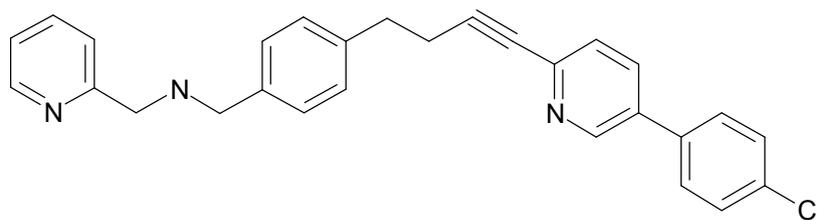
- [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ilmetil]-dimetil-amina

107.



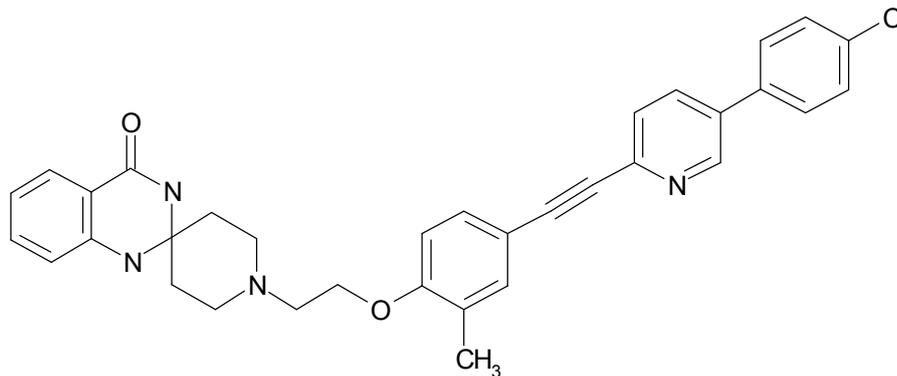
108.

1-(2-(4-(5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi)-etil)-4-metil-piperazina



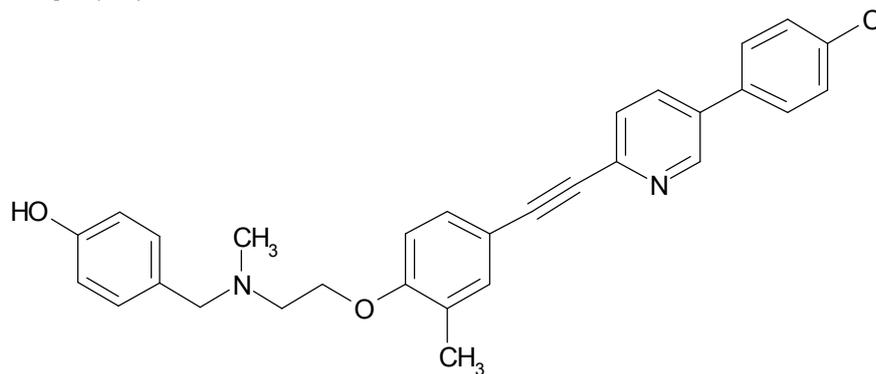
109.

(4-(4-(5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil)-bencil)-piridin-2-ilmetil-amina



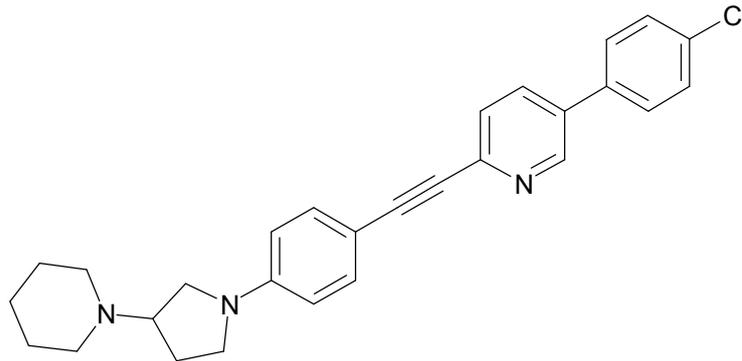
110.

1-(2-(4-(5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi)-etil)-espiro[piperidin-4,2'(1H)-quinazolin]-4'(3'H)ona

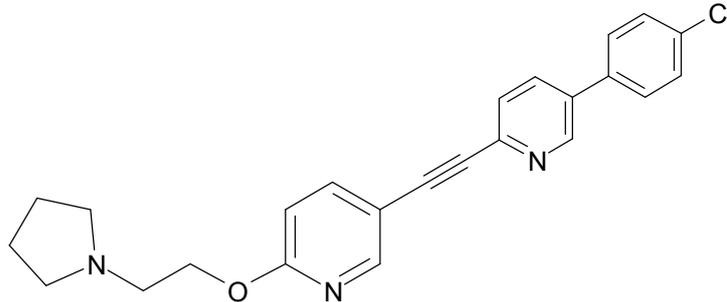


4-[[2-(4-(5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi)-etil)-metil-amino]-metil-fenol

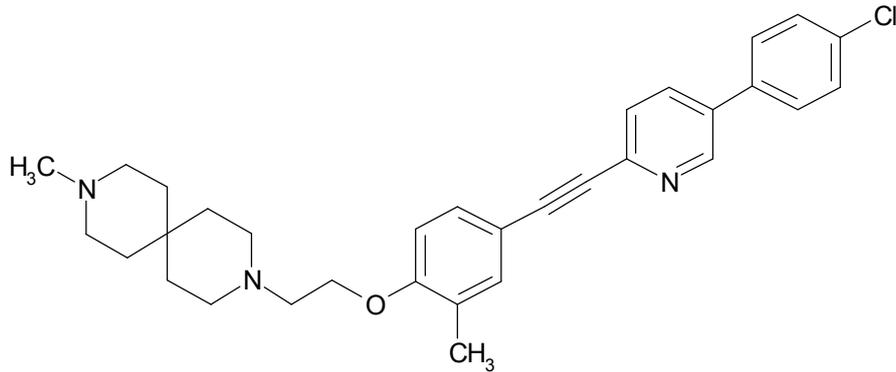
111.



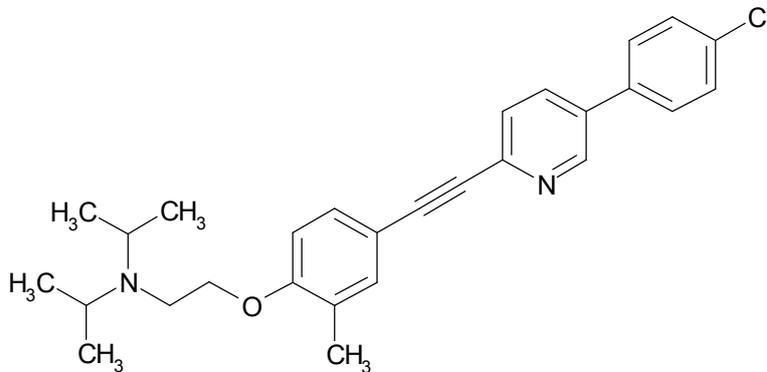
112. 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-piperidin-1-il-pirrolidin-1-il)-feniletinil]-piridina



113. 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-5-il-etinil]-piridina

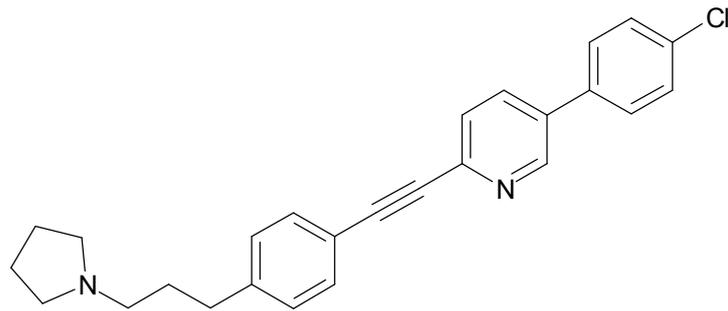


114. 3-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-9-metil-3,9-diaza-espiro[5,5]undecano



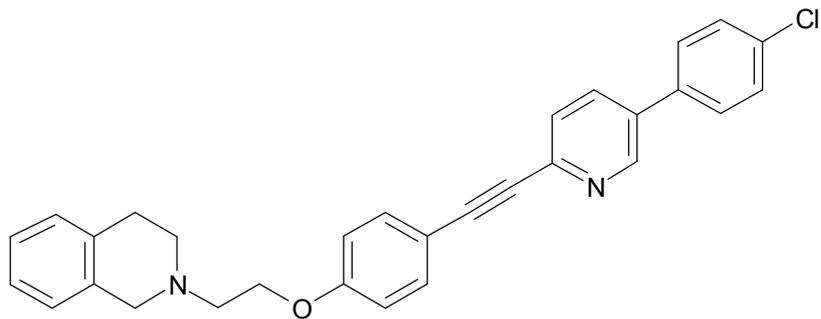
(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-diisopropil-amina

115.



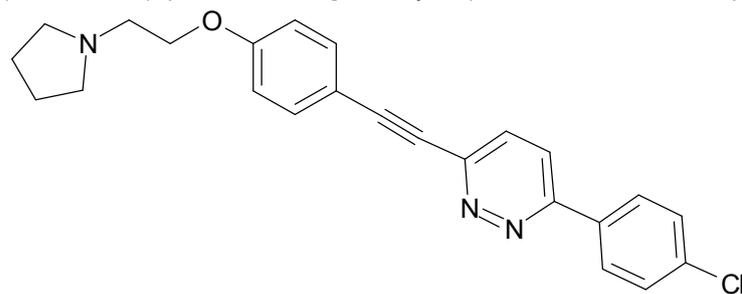
5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-feniletinil]-piridina

116.



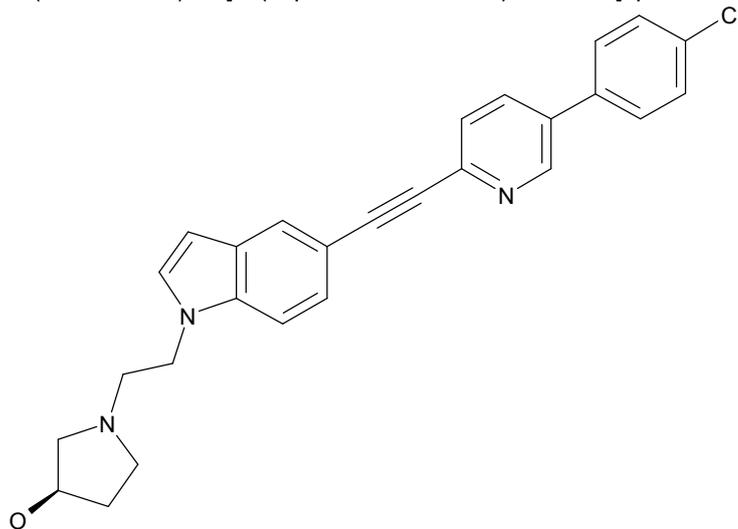
2-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoksi}-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

117.



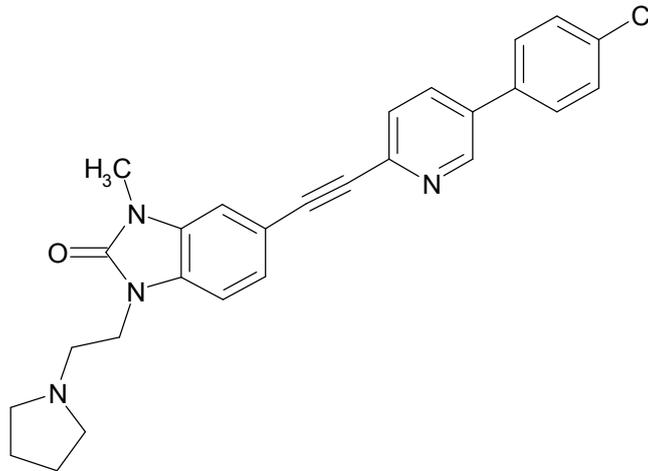
3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridazina

118.



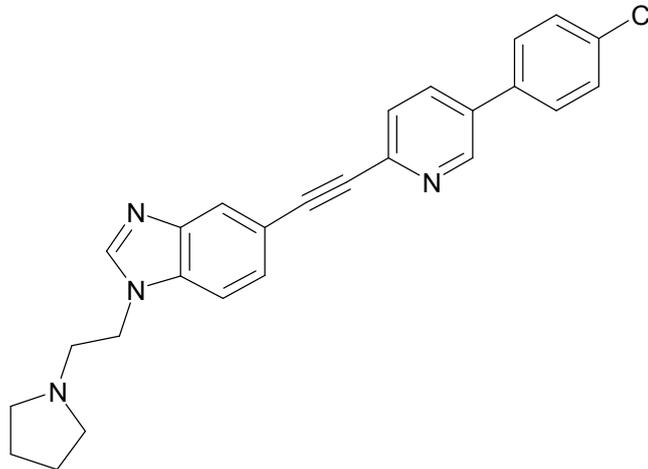
(R)-1-(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-pirrolidin-3-ol

119.



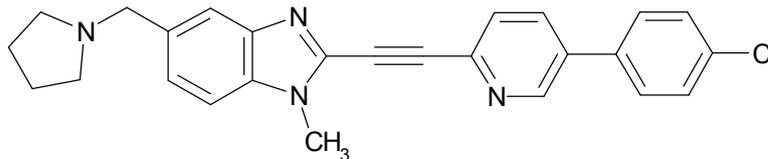
5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

120.



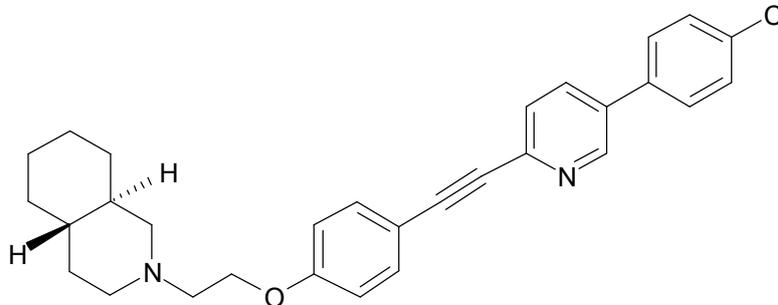
5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol

121.



2-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol

122.



trans-2-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-decahidro-isoquinolina incluyendo sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

A continuación se definen más detalladamente términos que son usados antes o después de la descripción de los compuestos de la invención.

5

La expresión halógeno designa un átomo seleccionado del grupo compuesto por F, Cl, Br y I, en especial F, Cl y Br.

La expresión alquilo C_{1-n} , en donde n posee un valor de 3 a 8, significa un grupo hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado con 1 a n átomos de C. Ejemplos de tales grupos comprenden metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, n-hexilo, iso-hexilo, etc.

La denominación alquileo C_{1-n} , en donde n puede poseer un valor de 1 a 8, significa un puente hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado de 1 a n átomos de C. Ejemplos de tales grupos comprenden metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2-CH_2-$), 1-metil-etileno ($-CH(CH_3)-CH_2-$), 1,1-dimetil-etileno ($-C(CH_3)_2-CH_2-$), n-prop-1,3-ileno ($-CH_2-CH_2-CH_2-$), 1-metilprop-1,3-ileno ($-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$), 2-metilprop-1,3-ileno ($-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$), etc., así como las correspondientes formas simétricas especulares.

El término alqueno C_{2-n} , en donde n posee un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un enlace doble $C=C$. Ejemplos de tales grupos comprenden vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, iso-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, etc.

El término alquino C_{2-n} , en donde n posee un valor de 3 a 6, designa un grupo hidrocarbonado ramificado o no ramificado con 2 a n átomos de C y un enlace triple $C\equiv C$. Ejemplos de tales grupos comprenden etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, iso-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-metil-1-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-2-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.

El término alcoxi C_{1-n} designa un grupo alquil $C_{1-n}-O-$, en donde alquilo C_{1-n} es tal como se definió con anterioridad. Ejemplos de tales grupos comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, iso-pentoxi, neo-pentoxi, terc-pentoxi, n-hexoxi, iso-hexoxi, etc.

El término alquiltio C_{1-n} designa un grupo alquil $C_{1-n}-S-$, en donde alquilo C_{1-n} es tal como se definió con anterioridad. Ejemplos de tales grupos comprenden metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, ter-butiltio, n-pentiltio, iso-pentiltio, neo-pentiltio, ter-pentiltio, n-hexiltio, iso-hexiltio, etc.

El término alquil C_{1-n} -carbonilo designa un grupo alquil $C_{1-n}-C(=O)-$, en donde alquilo C_{1-n} es tal como se definió con anterioridad. Ejemplos de tales grupos comprenden metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, iso-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, iso-butilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, ter-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, iso-pentilcarbonilo, neo-pentilcarbonilo, ter-pentilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, iso-hexilcarbonilo, etc.

El término cicloalquilo C_{3-n} designa un grupo saturado mono-, bi-, tri- o espiro-carbocíclico con 3 a n átomos de C. Ejemplos de tales grupos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclododecilo, biciclo[3,2,1]octilo, espiro[4,5]decilo, norpinilo, norbornilo, norcarilo, adamantilo, etc. Con preferencia, el término cicloalquilo C_{3-7} comprende grupos monocíclicos saturados.

El término cicloalqueno C_{5-n} designa un grupo monoinsaturado mono-, bi-, tri- o espiro-carbocíclico con 5 a n átomos de C. Ejemplos de tales grupos comprenden ciclo-pentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclónonenilo, etc.

El término cicloalquilcarbonilo C_{3-n} designa un grupo cicloalquil $C_{3-n}-C(=O)-$, donde cicloalquilo C_{3-n} es tal como se definió con anterioridad.

El término arilo designa un sistema de anillos carbocíclicos aromáticos como, por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluoreno, indenilo, pentalenilo, azuleno, bifenilenilo, etc. Un significado especialmente preferido de "arilo" es fenilo.

El término cicloalquilo C_{3-7} -imino designa un anillo de 4 a 7 miembros que presenta 3 a 7 unidades de metileno y un grupo imino, donde la unión con el radical de la molécula se realiza a través de un grupo imino.

El término cicloalquilo C_{3-7} -imino-carbonilo designa un anillo cicloalquilo C_{3-7} -imino definido con anterioridad, el cual está unido a través del grupo imino con un grupo carbonilo.

El término heteroarilo usado en esta solicitud designa un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos que, además de al menos un átomo de C, también comprende uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O y/o S. Ejemplos de tales grupos son furanilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,5-triazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (tianaftenilo), indazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, purinilo, quinazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo, etc. El término heteroarilo comprende también los sistemas de anillos heterocíclicos

aromáticos parcialmente hidrogenados, en especial los que se enumeran con anterioridad. Ejemplos de tales sistemas de anillos parcialmente hidrogenados son 2,3-dihydrobenzofuranilo, pirolinilo, pirazolinilo, indolinilo, oxazolidinilo, oxazolinilo, oxazepinilo, etc. Con preferencia especial, el heteroarilo significa un sistema de anillos heteroaromático mono o bicíclico.

5 Términos como aril-alquilo C_{1-n} , heteroaril-alquilo C_{1-n} , etc. designan alquilo C_{1-n} , tal como se definió con anterioridad, que está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo.

10 Algunos de los términos enumerados con anterioridad pueden utilizarse varias veces en la definición de una fórmula o grupo y poseen en cada caso, independientemente entre sí, uno de los significados indicados.

15 La expresión "grupo carbocíclico insaturado" o "grupo heterocíclico insaturado", tal como se usa sobre todo en la definición del grupo Cy, comprende, además de los grupos completamente insaturados, también los correspondientes grupos sólo parcialmente insaturados, sobre todo grupos mono- y di-insaturados.

La expresión "eventualmente sustituido" usada en esta solicitud significa que el grupo designado de esta manera está no sustituido o está mono- o poli-sustituido con los sustituyentes indicados. En caso de que el grupo en cuestión esté polisustituido, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

20 El átomo de H de un grupo carboxi existente o un átomo de H unido a un átomo de N (grupo imino o amino) puede estar reemplazado en cada caso por un radical escindible in vivo. Por un radical escindible in vivo unido a un átomo de N se entiende, por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo acilo como el grupo benzoilo o piridinoilo, o un grupo alcanóilo C_{1-16} como el grupo formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, pentanoilo o hexanoilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo alcóxicarbonilo C_{1-16} como el grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentoxycarbonilo, hexiloxycarbonilo, octiloxycarbonilo, noniloxycarbonilo, deciloxycarbonilo, undeciloxycarbonilo, dodeciloxycarbonilo o hexadeciloxycarbonilo, un grupo fenil-alcoxi C_{1-6} -carbonilo como el grupo benciloxycarbonilo, fenilettoxycarbonilo o fenilpropoxycarbonilo, un grupo alquil C_{1-3} -sulfonil-alcoxi C_{2-4} -carbonilo, alcoxi C_{1-3} -alcoxi C_{2-4} -alcoxi C_{2-4} -carbonilo o $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO-$, en el cual representan

25 R_e un grupo alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-7} , fenilo o fenil-alquilo C_{1-3} ,
 30 R_f un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-7} o fenilo y
 R_g un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-3} o $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-$, en el cual R_e a R_g se definen tal como se mencionó con anterioridad,

en donde, además, para un grupo amino, se tiene en cuenta el grupo ftalimido, donde los radicales éster mencionados previamente también pueden usarse como grupo convertible in vivo en un grupo carboxi.

35 Los radicales y sustituyentes descritos con anterioridad pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor. Radicales alquilo fluorados preferidos son fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo. Radicales alcoxi fluorados preferidos son fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi. Grupos alquilsulfonilo y alquilsulfonilo fluorados preferidos son trifluorometilsulfonilo y trifluorometilsulfonilo.

40 Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención pueden poseer grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos como, por ejemplo, funciones amino. Por este motivo, los compuestos de fórmula general I pueden existir como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos de uso farmacéutico como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o como sales con bases de uso farmacéutico como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos o carbonatos, hidróxidos de cinc o amonio o aminas orgánicas como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, trietanolamina y similares.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden obtenerse usando procedimientos de síntesis en principio conocidos. Con preferencia, los compuestos se obtienen de acuerdo con los procedimientos de preparación de la invención descritos con anterioridad y detallados a continuación.

50 En los siguientes esquemas de reacción A y B que figuran a continuación de los compuestos de la invención está representada la síntesis de los compuestos de la invención A.5 y B.5, donde R^1 , R^2 , X, Y, Z, W, A y B presentan uno de los significados descritos con anterioridad. En el esquema de reacción A, el grupo Y tiene el significado de un grupo arilo o heteroarilo, mientras que en el esquema de reacción B el grupo A significa un grupo arilo o heteroarilo. Hal significa cloro, bromo o yodo, en especial bromo o yodo, con preferencia especial, yodo.

55 De acuerdo con el esquema de reacción A, el compuesto halogenado A.1 con el compuesto de alquino A.2 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 a 1 : 1,5 se convierte, en una atmósfera de gas inerte y en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I), en un disolvente apropiado.

Una cantidad preferida en este caso de yoduro de cobre (I) oscila en el intervalo de 1 a 15 % en moles, en especial de 5 a 10 % en moles referido al educto A.1.

60 Catalizadores de paladio apropiados son, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$, $Pd(dppf)Cl_2$. El catalizador de paladio se emplea preferentemente en una cantidad de 1 a 15 % en moles, en especial de 5 a 10 % en moles referido al educto A.1.

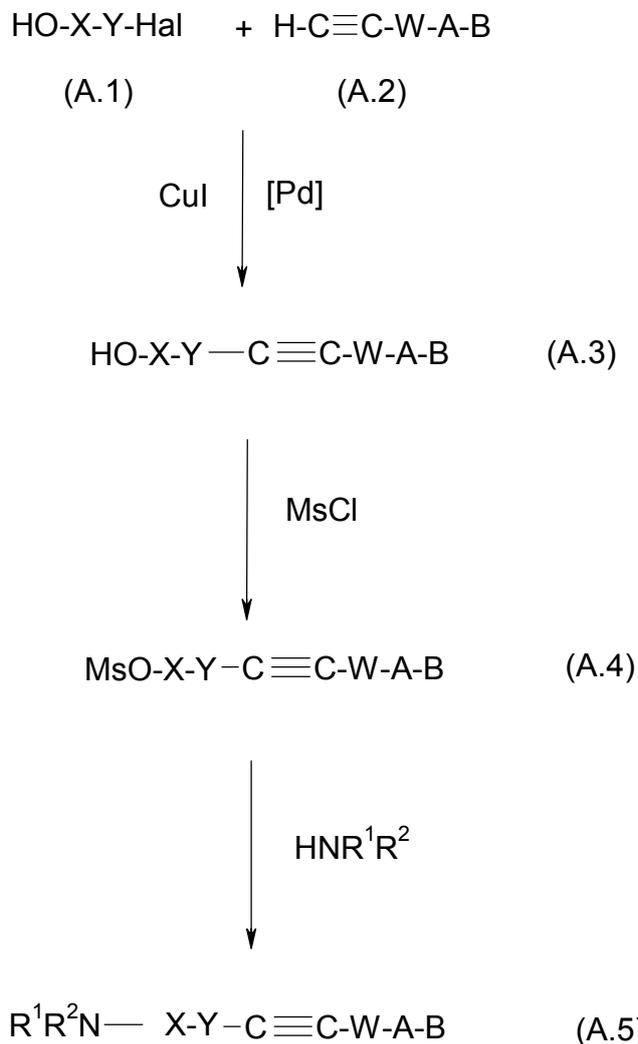
5 Bases apropiadas son, en especial, aminas como, por ejemplo, trietilamina o etildiisopropilamina, así como Cs_2CO_3 . La base se aplica preferentemente al menos en una cantidad equimolar respecto del educto A.1, en exceso o también como solvente. Además, son disolventes apropiados dimetilformamida o éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, incluyendo sus mezclas. La reacción se lleva a cabo en un período de aproximadamente 2 a 24 horas en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 20 a 90°C.

10 El compuesto de alquino A.3 obtenido se hace reaccionar en forma directa o después de una elaboración previa con cloruro de metansulfonilo para formar el derivado de metansulfonato A.4. Las condiciones de reacción que deben respetarse son conocidas como tales para el especialista en la técnica. Disolventes ventajosos son hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, diclorometano. Temperaturas de reacción apropiadas oscilan usualmente en un intervalo de 0 a 30°C.

15 La solución de reacción que contiene el derivado de metansulfonato A.4 o el derivado de metansulfonato A.4 purificado, disuelto en un disolvente apropiado, se hace reaccionar con una amina $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ para dar el producto final A.5 y luego se purifica en forma opcional. Si la amina $\text{H-NR}^1\text{R}^2$ posee otra función amina primaria o secundaria, se proveerá antes ventajosamente con un grupo de protección que luego puede volverse a escindir una vez finalizada la reacción, utilizando procedimientos conocidos en la bibliografía. El producto obtenido de esta manera puede convertirse, por ejemplo, por reacción con un ácido correspondiente en la forma salina. Una relación molar preferida en este caso del derivado A.4 respecto del amino compuesto oscila en el intervalo de 1,5 : 1 a 1 : 1,5.

20 Disolventes apropiados son dimetilformamida o éteres como, por ejemplo, tetrahidrofurano, incluyendo sus mezclas. La reacción para formar el producto A.5 se lleva a cabo ventajosamente en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 20 a 90°C.

Esquema de reacción A:



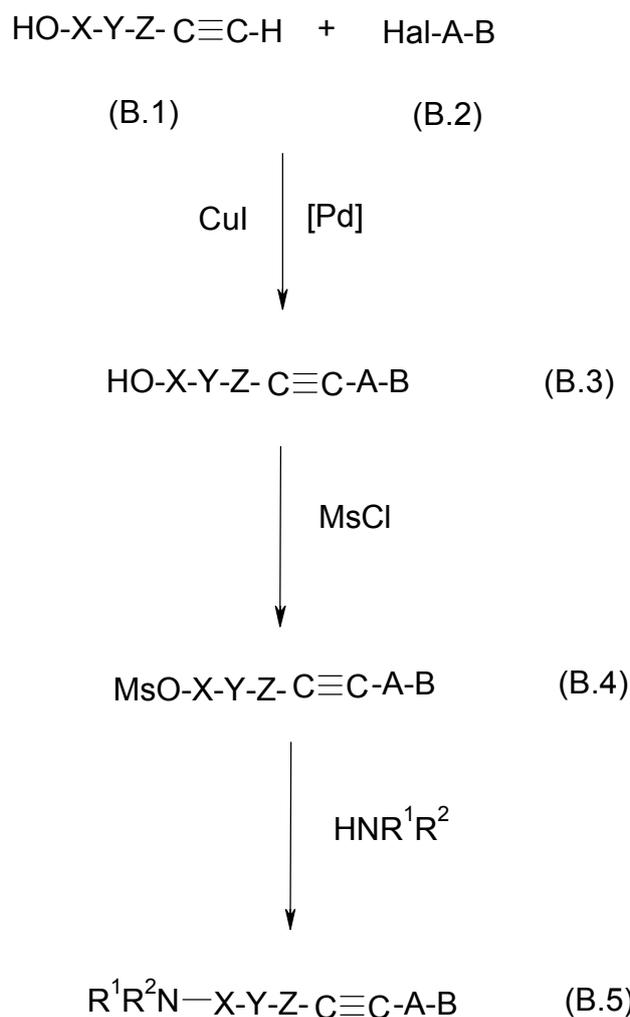
5 De acuerdo con el esquema de reacción B se hace reaccionar el compuesto halogenado B.2 con el compuesto de alquino B.1 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 bis 1 : 1,5 en una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un disolvente apropiado. Pueden extraerse los datos de las condiciones de reacción apropiadas, incluyendo catalizadores, bases y disolventes, de los comentarios acerca del esquema de reacción A.

10 El compuesto de alquino B.3 obtenido se hace reaccionar en forma directa o después de una purificación previa con cloruro de metansulfonilo para formar el derivado de metansulfonato B.4. Las condiciones de reacción que deben cumplirse en este caso deben extraerse nuevamente de lo antedicho respecto del esquema A.

15 La solución de reacción que contiene el derivado de metansulfonato B.4 o el derivado purificado de metansulfonato B.4, disuelto en un disolvente apropiado, se convierte con una amina H-NR¹R² en el producto final B.5 y luego se purifica de manera opcional. También aquí se aplican las formas de realización del esquema A.

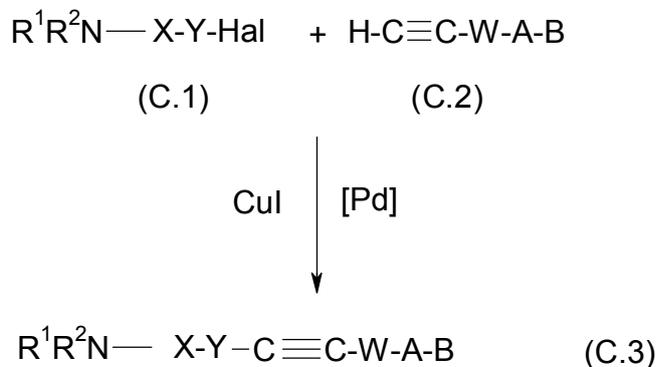
Esquema de reacción B:

20



De acuerdo con el otro esquema de reacción C se hace reaccionar el compuesto halogenado C.1 con el compuesto de alquino C.2 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 a 1 : 1,5 en una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un disolvente apropiado en forma directa para formar el producto C.3. Pueden extraerse los datos de las condiciones de reacción apropiadas, incluyendo catalizadores, bases y disolventes, de los comentarios acerca del esquema de reacción A.

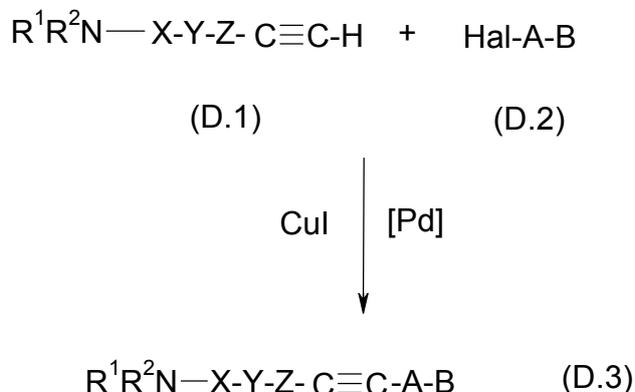
Esquema de reacción C:



En el esquema de reacción D está representada una síntesis alternativa al respecto. Según ella, el compuesto halogenado D.2 se hace reaccionar con el compuesto de alquino D.1 en una relación molar de aproximadamente 1,5 : 1 a 1 : 1,5 en una atmósfera de gas inerte en presencia de un catalizador de paladio apropiado, una base apropiada y yoduro de cobre (I) en un solvente apropiado en forma directa para formar el producto D.3. También

aquí pueden extraerse los datos de las condiciones de reacción apropiadas, incluyendo catalizadores, bases y solventes, de los comentarios respecto del esquema de reacción A.

Esquema de reacción D:



Las reacciones según los esquemas A, B, C y D pueden llevarse a cabo especialmente de modo ventajoso con los correspondientes compuestos yodados A.1, B.2, C.1 o D.2. Para el caso de que Hal signifique bromo en los compuestos A.1, B.2, C.1 o D.2, es ventajoso convertirlo previamente en el correspondiente compuesto yodado. Un procedimiento particularmente ventajoso es la reacción de arilos de Finkelstein (Klapars, Artis; Buchwald, Stephen L.. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. *Journal of the American Chemical Society* (2002), 124(50), 14844–14845). De esta manera puede convertirse, por ejemplo, el compuesto halogenado A.1, B.2, C.1 o D.2 con yoduro de sodio en presencia de *N,N*-dimetil-etilendiamina y yoduro de cobre (I) en un disolvente apropiado para formar el correspondiente compuesto yodado. Una relación molar ventajosa en este caso del compuesto halogenado respecto del yoduro de sodio es de 1 : 1,8 a 1 : 2,3. La *N,N*-dimetil-etilendiamina se emplea ventajosamente en una relación molar de 10 a 30 % en moles respecto del compuesto halogenado A.1, B.2, C.1 o D.2. Cantidades preferidas de yoduro de cobre (I) varían en el intervalo de 5 a 20 % en moles respecto del compuesto halogenado A.1, B.2, C.1 o D.2. Un disolvente apropiado en este caso es, por ejemplo, 1,4-dioxano. Temperaturas de reacción apropiadas varían en el intervalo de aproximadamente 20 a 110°C. La reacción finaliza esencialmente a las 2 – 72 horas.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden obtenerse ventajosamente según los procedimientos descritos en los ejemplos que figuran a continuación, pudiendo combinarse a tal fin con los procedimientos conocidos en la bibliografía o los conocidos por el especialista.

Compuestos estereoisoméricos de fórmula (I) pueden separarse en principio por métodos usuales. La separación de cada uno de los diastereómeros resulta en virtud de sus diversas propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, por cristalización fraccionada a partir de disolventes apropiados, por cromatografía líquida a alta presión o cromatografía en columna, usando fases quirales o, con preferencia, fases estacionarias aquirales.

La separación de los racematos que entran dentro de la fórmula general (I) se obtiene, por ejemplo, por HPLC en fases estacionarias quirales apropiadas (por ejemplo, Chiral AGP, Chiralpak AD). Los racematos que contienen una función básica o ácida, pueden separarse también a través de las sales diastereómeras ópticamente activas, que se producen por reacción con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido (+)- o (-)-tartárico, ácido (+)- o (-)-diacetiltartárico, (+)- o (-)-monometiltartrato o ácido (+)-alcanforsulfónico, o una base ópticamente activa, por ejemplo, con (*R*)-(+)-1-feniletilamina, (*S*)-(-)-1-feniletilamina o (*S*)-brucina.

Según un procedimiento usual para la separación de isómeros, el racemato de un compuesto de fórmula general (I) se hace reaccionar con uno de los ácidos o bases ópticamente activos indicados con anterioridad en cantidad equimolar en un disolvente y se separan las sales cristalinas obtenidas, diastereómeras, ópticamente activas, utilizando su diferente solubilidad. Esta reacción puede llevarse a cabo en cualquier tipo de disolventes, siempre que presenten una suficiente diferencia en cuanto a la solubilidad de las sales. Con preferencia se usan metanol, etanol o sus mezclas, por ejemplo en una relación en volumen de 50:50. Luego se disuelve cada una de las sales ópticamente activas en agua, se neutraliza cuidadosamente con una base como carbonato de sodio o carbonato de potasio, o con un ácido apropiado, por ejemplo, ácido clorhídrico diluido o ácido metansulfónico acuoso y, de esta manera se obtiene el compuesto libre correspondiente en la forma (+)- o (-).

En cada caso sólo el enantiómero (*R*) o (*S*) o una mezcla de dos compuestos diastereoméricos ópticamente activos que entran dentro de la fórmula general (I) se obtiene también realizando las síntesis antes descritas con cada uno de los componentes de reacción apropiados con configuración (*R*) o (*S*).

Tal como se mencionó con anterioridad, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en sus sales, sobre todo para el uso farmacéutico en sus sales de tolerancia fisiológica y farmacológica. Estas sales pueden existir, por un lado, como sales de adición con ácidos de tolerancia fisiológica y farmacológica de los compuestos de fórmula (I) con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otro lado, el compuesto de fórmula (I) en el caso de hidrógeno ácido también puede convertirse por transformación con bases inorgánicas en sales de tolerancia fisiológica y farmacológica con cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos como contraión. Para obtener las sales de adición con ácidos se tienen en cuenta, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. Además, pueden emplearse mezclas de los ácidos previamente mencionados. Para obtener las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos del compuesto de fórmula (I) con hidrógeno unido acidícamente se tienen en cuenta, con preferencia, los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, donde se prefieren los hidróxidos y los hidruros de los metales alcalinos, en especial de sodio y potasio, prefiriéndose en particular el hidróxido de sodio y de potasio.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo las sales de tolerancia fisiológica, poseen una acción como antagonistas del receptor de la MCH, sobre todo del receptor de la MCH-1, y muestran buena afinidad en estudios de unión a receptores de MCH. Sistemas de ensayos farmacológicos para propiedades antagónicas de MCH se describen en la parte Encontrado que figura a continuación.

Como antagonistas del receptor de MCH son apropiados los compuestos de acuerdo con la invención, ventajosamente como ingredientes farmacéuticos activos para la profilaxis y/o el tratamiento de síntomas y/o enfermedades que son provocados por MCH o que están relacionados causalmente con MCH. En general, los compuestos de acuerdo con la invención presentan una baja toxicidad, una buena capacidad de absorción oral y transitividad intracerebral, sobre todo un buen acceso al cerebro.

Por ello, los antagonistas de MCH, que al menos presentan un compuesto de acuerdo con la invención, son apropiados especialmente en mamíferos como, por ejemplo, ratas, ratones, cobayas, conejos, perros, gatos, ovejas, caballos, cerdos, vacas, monos y seres humanos, para el tratamiento y/o la profilaxis de síntomas y/o enfermedades que son ocasionados por MCH o que están en otra relación causal con MCH.

Enfermedades que son ocasionadas por MCH o que están en otra relación causal con MCH son sobre todo trastornos metabólicos como, por ejemplo, obesidad, y trastornos alimentarios como, por ejemplo, bulimia, incluyendo bulimia nerviosa. La indicación obesidad comprende sobre todo obesidad exógena, obesidad hiperinsulínica, obesidad hiperplásmica, adiposidad hipofisaria, obesidad hipoplásmica, obesidad hipotiroidea, obesidad hipotalámica, obesidad sintomática, obesidad infantil, obesidad del tronco, obesidad alimentaria, obesidad hipogonadal, obesidad central. Además, en esta área de indicación también deben mencionarse la caquexia, anorexia e hiperfagia.

Compuestos de acuerdo con la invención sobre todo son apropiados para reducir el hambre, moderar el apetito, controlar el comportamiento alimentario y/o provocar una sensación de saciedad.

Más allá de ello, también pertenecen a las enfermedades que son ocasionadas por MCH o que están en otra relación causal con MCH, la hiperlipidemia, celulitis, acumulación de grasa, mastocitosis maligna, mastocitosis sistémica, trastornos emocionales, trastornos afectivos, depresiones, estados de angustia, trastornos reproductivos, trastornos sexuales, trastornos de la memoria, epilepsia, formas de demencia y trastornos hormonales.

Los compuestos de la invención también son apropiados como ingredientes activos para la profilaxis y/o el tratamiento de otras enfermedades y/o trastornos, sobre todo de aquellos que acompañan a la obesidad como, por ejemplo, diabetes, diabetes mellitus, sobre todo diabetes de tipo II, hiperglucemia, sobre todo hiperglucemia crónica, complicaciones diabéticas, incluyendo retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, etc., resistencia a la insulina, tolerancia patológica a la glucosa, encefalorragia, insuficiencia cardíaca, afecciones cardiocirculatorias, en especial arterioesclerosis e hipertensión, artritis y gonitis.

Antagonistas de MCH y formulaciones de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con una terapia alimentaria como, por ejemplo, una terapia de diabetes alimentaria, y ejercicio.

Otro área de indicación para la cual son apropiados ventajosamente los compuestos de acuerdo con la invención es la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos miccionales como, por ejemplo, incontinencia urinaria, vejiga urinaria hiperactiva, deseos de orinar, nicturia, enuresis, donde la vejiga hiperactiva y los deseos de orinar no necesitan estar asociados con una hiperplasia benigna de próstata.

La dosis necesaria para lograr el efecto correspondiente es convenientemente en una administración intravenosa o subcutánea de 0,001 a 30 mg/kg de peso corporal, con preferencia de 0,01 a 5 mg/kg de peso corporal, y en una administración oral, nasal o inhalativa, de 0,01 a 50 mg/kg de peso corporal, con preferencia 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal, en cada caso 1 a 3 veces por día.

- Para ello, pueden elaborarse los compuestos de fórmula general I preparados de acuerdo con la invención, opcionalmente en combinación con otras sustancias activas, tal como se describen más adelante con mayor detalle, junto con uno o varios excipientes, vehículos inertes y/o diluyentes usuales de tolerancia fisiológica, por ejemplo con almidón de maíz, lactosa, sacarosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido graso como grasa dura o sus mezclas apropiadas, en preparaciones galénicas usuales como comprimidos, grageas, cápsulas, obleas, polvos, granulados, soluciones, emulsiones, jarabes, aerosoles para inhalación, ungüentos, supositorios.
- Además de medicamentos, la invención comprende también composiciones que contienen al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención además de opcionalmente uno o varios excipientes de tolerancia fisiológica. Tales composiciones pueden ser, por ejemplo, comestibles que pueden ser sólidos o líquidos, en los cuales se elaboró el compuesto de la invención.
- Para las combinaciones mencionadas con anterioridad se tienen en cuenta como otras sustancias activas especialmente aquellas que potencian, por ejemplo, la acción terapéutica de un antagonista de MCH de la invención en cuanto a una de las indicaciones mencionadas y/o que permiten una reducción de la dosis de un antagonista de MCH de la invención. Con preferencia, se seleccionan una o varias sustancias activas del grupo compuesto por:
- ingredientes activos para el tratamiento de la diabetes,
 - ingredientes activos para el tratamiento de complicaciones diabéticas,
 - ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, con preferencia otrosdistintos de los antagonistas de HCM,
 - ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión,
 - ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo la arterioesclerosis,
 - ingredientes activos para el tratamiento de la artritis,
 - ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia,
 - ingredientes activos para el tratamiento de depresiones.

A continuación se detallan las clases de ingredientes activos mencionados en base a ejemplos.

- Ejemplos de ingredientes activos para el tratamiento de diabetes son sensibilizantes de insulina, aceleradores de la secreción de insulina, biguanidas, insulinas, inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas de β 3-adrenorreceptores.
- Sensibilizantes de insulina comprenden pioglitazonas y sus sales (con preferencia, clorhidratos), troglitazonas, rosiglitazonas y sus sales (con preferencia, maleatos), JTT-501, GI-262570, MCC-555, YM-440, DRF-2593, BM-13-1258, KRP-297, R-119702, GW-1929.
- Los aceleradores de la secreción de insulina comprenden sulfonilureas, como, por ejemplo, tolbutamidas, clorpropamidas, trazamidas, acetoexamidas, glidlopiramidas y sus sales de amonio, glibenclamidas, gliclazidas, glimepiridas. Otros ejemplos de aceleradores de la secreción de insulina son repaglinidas, nateglinidas, mitiglinidas (KAD-1229), JTT-608.
- Biguanidas comprenden metformina, buformina, fenformina.
- Insulinas comprenden insulinas obtenidas de animales, sobre todo de vacunos y cerdos, insulinas humanas semisintéticas que se sintetizan enzimáticamente a partir de insulina obtenida de animales, insulina humana que se obtiene por técnicas genéticas, por ejemplo, de Escherichia coli o levaduras. Además se entiende por insulina la insulina-cinc (que contiene 0,45 a 0,9 % en peso de cinc) y protamina-insulina-cinc obtenida a partir de cloruro de cinc, sulfato de protamina e insulina. Más allá de ello, la insulina puede obtenerse a partir de fragmentos o derivados de insulina (por ejemplo, INS-1, etc.).
- La insulina también puede comprender diversas clases, por ejemplo, respecto del tiempo de acción y duración del efecto ("tipo de acción ultrainmediata", "tipo de acción inmediata", "tipo de dos fases", "tipo intermedio", "tipo de acción prolongada", etc.), que se seleccionan en función del estado patológico del paciente.
- Inhibidores de la α -glucosidasa comprenden acarbosa, voglibosa, miglitol, emiglitatos.
- Agonistas del β 3-adrenorreceptor comprenden AJ-9677, BMS-196085, SB-226552, AZ40140.
- Otros ingredientes activos distintos a los antes mencionados para el tratamiento de la diabetes comprenden ergoset, pramlintida, leptina, BAY-27-9955 e inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, inhibidores de la proteína-tirosina-fosfatasa 1B, inhibidores de la dipeptidil-proteasa, gliburida.
- Ingredientes activos para el tratamiento de complicaciones diabéticas comprenden, por ejemplo, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores de glutatión, inhibidores de la proteína-quinasa C.

Inhibidores de la aldosa reductasa son, por ejemplo, torulestato, eparlestato, imirestato, zenarestato, SNK-860, zoporestato, ARI-50i, AS-3201.

Un ejemplo de inhibidores del glutatión es la pimagedina.

Inhibidores de la proteína-quinasa C son, por ejemplo, NGF, LY-333531.

Otros ingredientes activos distintos a los antes mencionados para el tratamiento de complicaciones diabéticas comprenden alprostadilo, clorhidrato de tiaprida, cilostazol, clorhidrato de mexiletina, eicosapentoato de etilo, memantina, pimagedlina (ALT-711).

Ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, con preferencia, diferentes a los antagonistas de MCH, comprenden inhibidores de lipasas y anoréxicos.

Un ejemplo preferido de un inhibidor de lipasas es el orlistato.

Ejemplos de anoréxicos preferidos son fentermina, mazindol, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina, bayamina, (S)-Sibutramina, SR-141716, NGD-95-1.

Otros ingredientes activos distintos a los antes mencionados para el tratamiento de la obesidad comprenden lipstatina.

Además, para los fines de esta solicitud respecto del grupo de ingredientes activos de los ingredientes activos antiobesidad también se cuentan los anoréxicos, donde deben destacarse los β_3 -agonistas, los ingredientes activos tiromiméticos y los antagonistas de NPY. El alcance de las sustancias que se tienen en cuenta como agentes antiobesidad/ingredientes activos anoréxicos de preferencia se indica a modo de ejemplo por medio de la siguiente lista: fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, un agonista de colecistoquinina A (a continuación denominada CCK-A), un inhibidor de la recaptación de monoaminas (como, por ejemplo, sibutramina), un ingrediente activo simpatomimético, un ingrediente activo serotoninérgico (como, por ejemplo, dexfenfluramina o fenfluramina), un antagonista de dopamina (como, por ejemplo, bromocriptina), un agonista o mimético receptor de hormonas estimulantes de melanocitos, un análogo de la hormona estimulante de melanocitos, un antagonista de receptores de cannabinoides, un antagonista de MCH, la proteína OB (a continuación denominada leptina), un análogo de la leptina, un agonista del receptor de leptina, un antagonista de galanina, un inhibidor o reductor de lipasa GI (como, por ejemplo, orlistato). Otros anoréxicos comprenden agonistas de bombesina, deshidroepiandrosterona o sus análogos, agonistas y antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión de urocortina, agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón como, por ejemplo, exendina y factores neurotróficos ciliares como, por ejemplo, axoquinas.

Ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión comprenden inhibidores de la enzima transformadora de la angiotensina, antagonistas de calcio, abridores de los canales de potasio, antagonistas de la angiotensina II.

Inhibidores de la enzima transformadora de la angiotensina comprenden captoprilo, enalaprilo, alaceprilo, delaprilo (clorhidrato), lisinoprilo, imidaprilo, benazeprilo, cilazaprilo, temocaprilo, trandolaprilo, manidipina (clorhidratos).

Ejemplos de los antagonistas del calcio son nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina.

Los abridores de los canales de potasio comprenden levcromakalima, L-27152, AL0671, NIP-121.

Antagonistas de la angiotensina II comprenden telmisartano, losartano, candesartano cilexetilo, valsartano, irbeartano, CS-866, E4177.

Ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo arteriosclerosis, comprenden inhibidores de la HMG-CoA reductasa, compuestos de fibrato.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa comprenden pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, lipantilo, cerivastatina, itavastatina, ZD-4522 y sus sales.

Compuestos de fibrato comprenden bezafibratos, clinofibratos, clofibratos, simfibratos.

Ingredientes activos para el tratamiento de la artritis comprenden ibuprofeno.

Ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia comprenden clordiazepóxido, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludiazepam.

Ingredientes activos para el tratamiento de depresiones comprenden fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, paroxetina, sertralina.

La dosis para estas sustancias activas es convenientemente 1/5 de la dosis más baja recomendada de forma usual hasta 1/1 de la dosis recomendada normalmente.

- 5 En otra forma de realización, la invención se refiere también al uso de al menos un compuesto de alquino de la invención y/o una sal de la invención para influir sobre el comportamiento alimentario de un mamífero. Este uso se basa sobre todo en el hecho de que los compuestos de la invención pueden ser apropiados para reducir el hambre, moderar el apetito, controlar el comportamiento alimentario y/o provocar una sensación de saciedad. El comportamiento alimentario se ve influido ventajosamente por el hecho de que se reduce la captación de alimento.
- 10 Por este motivo, los compuestos de la invención se aplican ventajosamente para reducir el peso corporal. Otra utilización de la invención consiste en impedir un aumento del peso corporal, por ejemplo, en los seres humanos, que con anterioridad habían tomado medidas para bajar de peso y que luego están interesados en conservar el peso corporal reducido. De acuerdo con esta realización, se trata, con preferencia, de un uso no terapéutico. Tal uso no terapéutico puede ser una aplicación cosmética, por ejemplo para modificar el aspecto exterior, o un uso para mejorar el estado general de salud. Los compuestos de la invención se usan con preferencia para mamíferos, sobre todo seres humanos, de manera no terapéutica, que no presentan trastornos diagnósticos del comportamiento alimentario, obesidad, bulimia, diabetes diagnosticados y/o trastornos miccionales diagnosticados, sobre todo incontinencia urinaria. Con preferencia, los compuestos de la invención son apropiados para un uso no terapéutico para seres humanos cuyo índice de masa corporal (BMI = body mass index), que se define como el peso corporal medido en kilogramos dividido por la estatura (en metros) al cuadrado, está por debajo de 30, sobre todo por debajo de 25.

Los siguientes ejemplos deben detallar más la invención:

25 Observaciones previas:

Para los compuestos preparados, por lo general existen la IR, ¹H-NMR y/o espectros de masas. Siempre que no se indique de otra manera, se determinaron los valores de R_f usando placas listas de DC con gel de sílice 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, N° de artículo 1.05714) sin saturación de cámara. Los valores de R_f determinados bajo la denominación Alox se determinaron usando placas listas de DC de óxido de aluminio 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, N° de artículo 1.05713) sin saturación de cámara. Las relaciones indicadas en el caso de los eluyentes se refieren a las unidades de volumen de cada uno de los solventes. Las unidades de volumen indicadas en el caso de NH₃ se refieren a una solución concentrada de NH₃ en agua. Para las purificaciones por cromatografía se usa gel de sílice de la empresa Millipore (MATREXTM, 35–70 µm). Para las purificaciones por cromatografía se usa Alox (E. Merck, Darmstadt, óxido de aluminio 90 estandarizado, 63–200 µm, N° de artículo: 1.01097.9050). Los datos de HPLC indicados se midieron bajo los siguientes parámetros:

Columnas analíticas: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) – C18; 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de la columna: 30°C; caudal: 0,8 mL / min; volumen de inyección: 5 µL; detección a 254 nm (métodos A y B)

40 Symmetry 300 (Waters), 3,5 µm; 4,6 x 75 mm; temperatura de la columna: 30°C; caudal: 0,8 mL / min; volumen de inyección: 5 µL; detección a 254 nm (método C)

Método A: agua:acetonitrilo:ácido fórmico 9:1:0,01; luego 1:9:0,01 durante 9 min

Método B: agua:acetonitrilo:ácido fórmico 9:1:0,01; luego 1:9:0,01 durante 4 min, luego 6 min 1:9:0,01

Método C: agua:acetonitrilo:ácido fórmico 9:1:0,01; luego 1:9:0,01 durante 4 min, luego 6 min 1:9:0,01

45 Columna preparativa: columna Zorbax (Agilent Technologies), SB (Stable Bond) – C18; 3,5 µm; 30 x 100 mm; temperatura de la columna: temperatura ambiente; caudal: 30 mL / min; detección a 254 nm.

En el caso de las purificaciones por HPLC preparativa, se usan en general los mismos gradientes que se utilizaron para recabar los datos analíticos de la HPLC.

50 La recolección de los productos se realiza por control de masas, las fracciones que contienen el producto se combinan y se liofilizan.

En caso de que falten más datos para la configuración, queda a juicio propio si se trata de enantiómeros puros o si se produjo una racemización parcial o hasta incluso total.

En lo que antecede y en lo que sigue se usan las siguientes abreviaturas:

55	CDI	carbonildiimidazol
	Cyc	ciclohexano
	DCM	diclorometano
	DMF	dimetilformamida
60	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Fp	punto de fusión
65	i.vac.	al vacío

MeOH	metanol
PE	éter de petróleo
PPh ₃	trifenilfosfina
TA	temperatura ambiente
5 TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado
THF	tetrahidrofurano

Prescripción general de procedimiento I (acoplamiento de Sonogashira)

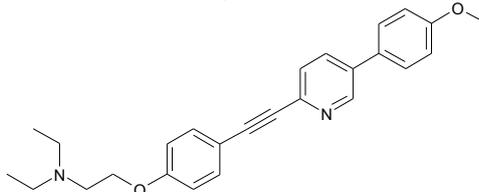
10 Bajo una atmósfera de argón se vierten en una solución del yoduro o bromuro de arilo o heteroarilo (1,0 eq) y del alquino (1,05 eq) en THF o DMF en forma sucesiva un catalizador de paladio apropiado (por ejemplo, Pd(PPh₃)₄ (5 % en moles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 % en moles), Pd(CH₃CN)Cl₂ (5 % en moles) o Pd(dppf)Cl₂ (5 ó 10 % en moles)), una base apropiada (por ejemplo, carbonato de cesio (1,5 eq) o trietilamina (1,5 eq.)) y CuI (5 ó 10 % en moles). La solución de reacción se agita durante 2–24 h a TA hasta 90°C, se filtra y el disolvente se elimina al vacío. La
15 posterior purificación se realiza por cromatografía en columna o por purificación por HPLC–MS.

Prescripción general de procedimiento II (intercambio bromo–yodo)

20 En una solución del bromuro de arilo o heteroarilo (1,0 eq.) en 1,4–dioxano en argón se vierten de forma sucesiva NaI (2,0 eq), N,N´–dimetil–etilendiamina (0,2 eq.) y CuI (0,1 eq.). La reacción se agita durante 2–72 h a TA hasta 110°C y luego se diluye con NH₃. La fase acuosa se extrae con DCM, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. En caso de ser necesario, la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna.

25 Ejemplo 1

Dietil–[2–{4–[5–(4–metoxi–fenil)–piridin–2–iletinil]–fenoxi}–etil]–amina



30 1a [2–(4–bromo–fenoxi)–etil]–dietil–amina

Se calienta a 80°C una suspensión de 31,4 g (178 mmol) de 4–bromofenol, 30,6 g (178 mmol) de (2–cloro–etil)–
35 dietil–amina (empleada como clorhidrato) y 61,5 g (445 mmol) de K₂CO₃ en 300 mL de DMF durante 8 h. El disolvente se concentra al vacío, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavan nuevamente con agua y se secan sobre MgSO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1).

Rendimiento: 28,0 g (58% del teórico)

C₁₂H₁₈BrNO (M = 272,187)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 272/274 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 272/274

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

40 1b Dietil–[2–(4–trimetilsilaniletinil–fenoxi)–etil]–amina

En una atmósfera de nitrógeno se calienta una mezcla de 5,44 g (20 mmol) de [2–(4–bromo–fenoxi)–etil]–dietil–
45 amina, 3,11 mL (22 mmol) de etinil–trimetil–silano, 462 mg (0,4 mmol) de tetrakis–trifenilfosfina–paladio, 76 mg (0,4 mmol) de CuI en 50 mL de piperidina durante 21 h a 70°C. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5).

Rendimiento: 1,4 g (24% del teórico)

C₁₇H₂₇NOSi (M = 289,497)

50 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 290 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 290

Valor R_f: 0,67 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

1c Dietil–[2–(4–etinil–fenoxi)–etil]–amina

55 En una atmósfera de nitrógeno se mezcla una solución de 1,4 g (4,8 mmol) de dietil–[2–(4–trimetilsilaniletinil–
fenoxi)–etil]–amina en 50 mL de THF con 1,68 g (5,3 mmol) de TBAF y se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se

seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH 95:5).

Rendimiento: 0,5 g (47% del teórico)

C₁₄H₁₉NO (M = 217,314)

5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 218 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 218

Valor R_f: 0,46 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

1d {2-[4-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina

10 Se calienta una mezcla de 500 mg (2,30 mmol) de dietil-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-amina, 545 mg (2,30 mmol) de 2,5-dibromopiridina, 161 mg (0,23 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio, 13 mg (0,07 mmol) de CuI, 2 mL de etildisopropilamina y 2 mL de diisopropilamina en 50 mL de DMF durante 20 h a 100°C en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se

15 (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5).

Rendimiento: 200 mg (23% del teórico)

C₁₉H₂₁BrN₂O (M = 373,296)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 373/375 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 373/375

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

20

1e Dietil-(2-[4-[5-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi]-etil)-amina

Se calienta una mezcla de 200 mg (0,54 mmol) de {2-[4-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina, 163 mg (1,07 mmol) de ácido 4-metoxi-fenilborónico, 31 mg (0,03 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 0,27 mL de una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M en 5 mL de 1,4-dioxano durante 20 h a 110°C en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5). Las fracciones de producto se concentran por evaporación, el residuo se tritura con éter dietílico, se

25

30 Rendimiento: 30 mg (14% del teórico)

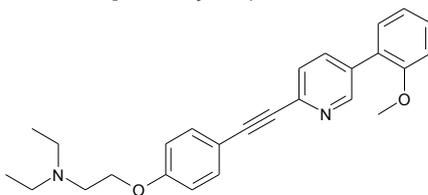
C₂₆H₂₈N₂O₂ (M = 400,525)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 401 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 401

Valor R_f: 0,46 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

35 Ejemplo 1.1

Dietil-(2-[4-[5-(2-metoxi-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi]-etil)-amina



40 Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2-[4-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina y 163 mg (1,07 mmol) de ácido 2-metoxi-fenilborónico.

Rendimiento: 40 mg (14% del teórico)

C₂₆H₂₈N₂O₂ (M = 400,525)

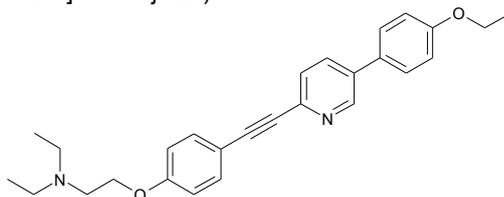
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 401 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 401

Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

45

Ejemplo 1.2

(2-[4-[5-(4-etoxi-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi]-etil)-dietil-amina



50 Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2-[4-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina y 178 mg (1,07 mmol) de ácido 4-etoxi-fenilborónico.

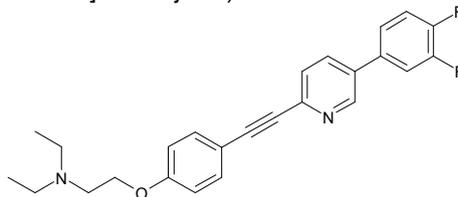
Rendimiento: 83 mg (37% del teórico)
 $C_{27}H_{30}N_2O_2$ (M = 414,552)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 414 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 414
 Valor Rf: 0,26 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

5

Ejemplo 1.3

(2-{4-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-dietil-amina



10 Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2-[4-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina y 169 mg (1,07 mmol) de ácido 3,4-difluoro-fenilborónico.

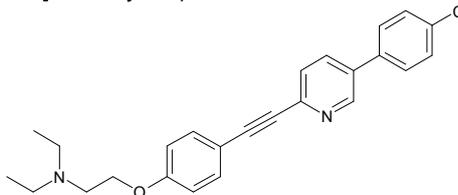
Rendimiento: 35 mg (16% del teórico)
 $C_{25}H_{24}F_2N_2O$ (M = 406,480)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 407 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 407
 Valor Rf: 0,34 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

15

Ejemplo 1.4

(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-dietil-amina



20 Análogamente al Ejemplo 1e se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,54 mmol) de {2-[4-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-fenoxi]-etil}-dietil-amina y 167 mg (1,07 mmol) de ácido 4-cloro-fenilborónico.

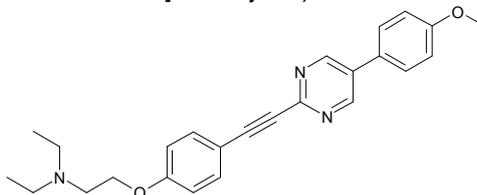
Rendimiento: 51 mg (24% del teórico)
 $C_{25}H_{25}ClN_2O$ (M = 404,944)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 405/407 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 405/407
 Valor Rf: 0,26 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

25

Ejemplo 1.5

Dietil-(2-{4-[5-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-amina



30 Análogamente al Ejemplo 1d se obtiene el producto a partir de 434 mg (2,0 mmol) de dietil-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-amina y 441 mg (2,0 mmol) de 2-cloro-5-(4-metoxi-fenil)-pirimidina.

Rendimiento: 100 mg (13% del teórico)
 $C_{25}H_{27}N_3O_2$ (M = 401,513)

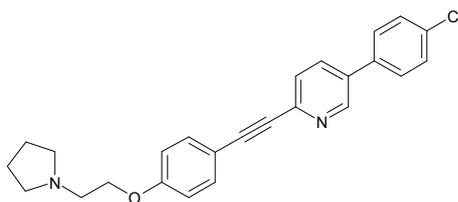
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 402 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 402
 Valor Rf: 0,65 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

35

Ejemplo 1.6

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

40



1.6a 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina

5 Se agita una suspensión de 22 g (100 mmol) de 4-yodofenol, 17 g (100 mmol) de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (empleada como clorhidrato) y 55,3 g (400 mmol) de K_2CO_3 en 400 mL de DMF durante 48 h a TA. El disolvente se concentra al vacío por evaporación, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada acuosa de NaCl y se secan sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 85:15:1,5).

10 Rendimiento: 18,0 g (57% del teórico)
 $C_{12}H_{16}INO$ (M = 317,172)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 318 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 318
 Valor R_f: 0,59 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 80:20:2)

15 1.6b 1-[2-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

En una atmósfera de nitrógeno se agregan lentamente a una mezcla de 14,3 g (45 mmol) de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina, 1,04 g (0,9 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 171 mg (0,4 mmol) de CuI en 140 mL de piperidina 7,0 mL (49,5 mmol) de etinil-trimetil-silano (reacción exotérmica) y se agita durante 30 minutos. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0,5).

20 Rendimiento: 12,8 g (99% del teórico)
 $C_{17}H_{25}NOSi$ (M = 287,481)

25 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 288 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 288
 Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

1.6c 1-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

30 En una atmósfera de nitrógeno se mezcla una solución de 12,8 g (44,5 mmol) de 1-[2-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina en 200 mL de THF con 15,5 g (49,0 mmol) de TBAF y se agita durante 3 h a TA. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el producto se sigue haciendo reaccionar sin purificación.

35 Rendimiento: 9,6 g (100% del teórico)
 $C_{14}H_{17}NO$ (M = 215,298)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 216 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 216
 Valor R_f: 0,76 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 80:20:2)

40 1.6d 5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

Se calienta una mezcla de 9,6 g (44,6 mmol) de 1-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina, 10,6 g (44,6 mmol) de 2,5-dibromopiridina, 626 mg (0,9 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio, 170 mg (0,9 mmol) de CuCl y 12,6 mL de diisopropilamina en 500 mL de THF durante 3 h a 40°C en una atmósfera de argón. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1).

45 Rendimiento: 8,9 g (54% del teórico)
 $C_{19}H_{19}BrN_2O$ (M = 371,280)

50 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 371/373 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 371/373
 Valor R_f: 0,47 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

1.6e 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

55 Se calienta una mezcla de 2,97 g (8,0 mmol) de 5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina, 2,50 g (16,0 mmol) de ácido 4-cloro-fenilborónico, 462 mg (0,4 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 8,0 mL de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M en 100 mL de 1,4-dioxano durante 4 h a 100°C en una atmósfera de argón. El disolvente se destila al vacío, el residuo se mezcla con agua/EtOAc (1/1, v/v), se absorbe sobre un filtro de fibra de

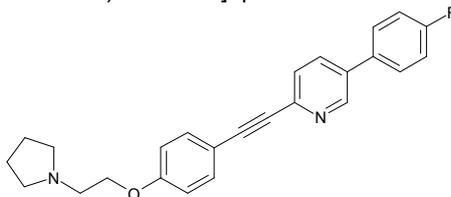
vidrio, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (Alox, Cic/EtOAc 2:1). Las fracciones de producto se concentran por evaporación, el residuo se tritura con éter dietílico, se recoge y se lava posteriormente con éter dietílico.

5 Rendimiento: 1,95 g (60% del teórico)
C₂₅H₂₃ClN₂O (M = 402,928)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405
Valor R_f: 0,47 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

10 Ejemplo 1.7

5-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



15 Análogamente al Ejemplo 1.6e se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina y 224 mg (1,6 mmol) de ácido 4-fluoro-fenilborónico.

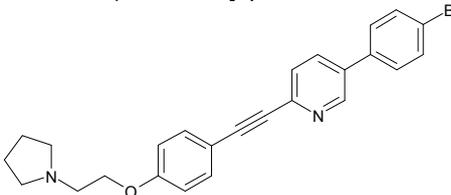
Rendimiento: 37 mg (12% del teórico)
C₂₅H₂₃FN₂O (M = 386,473)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 387 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 387
Valor R_f: 0,41 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

20

Ejemplo 1.8

5-(4-bromo-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



25 Análogamente al Ejemplo 1.6e se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina y 321 mg (1,6 mmol) de ácido 4-bromo-fenilborónico. La purificación se realiza sobre Alox neutro (óxido de aluminio 90 de Merck, estandarizado, 63-200 mi; Cic/EtOAc 4:1). El producto obtenido de esta manera se recrystaliza en EtOH.

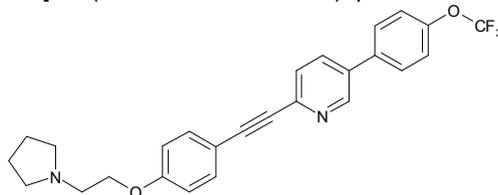
Rendimiento: 40 mg (11% del teórico)

30 C₂₅H₂₃BrN₂O (M = 447,379)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 447/449 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 447/449
Valor R_f: 0,45 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.9

35 2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridina



40 Análogamente al Ejemplo 1.6e se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina y 329 mg (1,6 mmol) de ácido 4-trifluorometoxi-fenilborónico. La purificación se realiza sobre Alox neutro (óxido de aluminio 90 de Merck, estandarizado, 63-200 mi; Cic/EtOAc 4:1). El producto obtenido de esta manera se mezcla con n-hexano y se filtra con succión.

Rendimiento: 190 mg (53% del teórico)

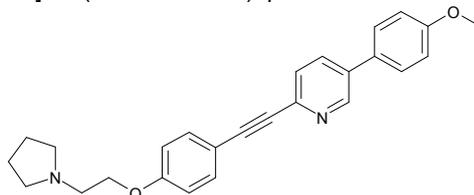
C₂₆H₂₃F₃N₂O₂ (M = 452,481)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 453; Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 453

45 Valor R_f: 0,46 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.10

2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-metoxi-fenil)-piridina



5 Análogamente al Ejemplo 1.9 se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina y 243 mg (1,6 mmol) de ácido 4-metoxi-fenilborónico.

Rendimiento: 115 mg (53% del teórico)

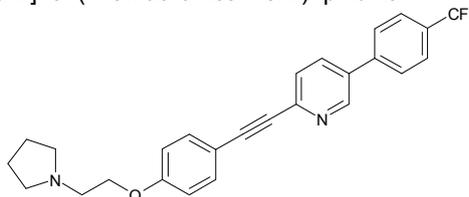
$C_{26}H_{26}N_2O_2$ (M = 398,509)

10 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 399 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 399

Valor R_f: 0,30 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 1.11

2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-trifluorometil-fenil)-piridina



15 Análogamente al Ejemplo 1.9 se obtiene el producto a partir de 297 mg (0,8 mmol) de 5-bromo-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina y 304 mg (1,6 mmol) de ácido 4-trifluorometil-fenilborónico.

20 Rendimiento: 150 mg (43% del teórico)

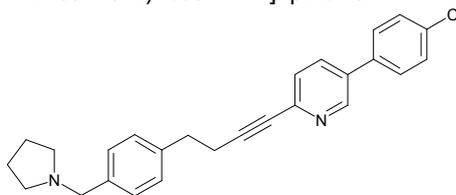
$C_{26}H_{23}F_3N_2O$ (M = 436,481)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 437; Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 437

Valor R_f: 0,45 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Ejemplo 2

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina



2a 1-(4-bromo-bencil)-pirrolidina

30 A una solución de 4,52 mL (55 mmol) de pirrolidina y 10,3 mL (60 mmol) de etildiisopropilamina en 100 mL de THF se agrega lentamente gota a gota una solución de 12,5 g (50 mmol) de bromuro de 4-bromobencilo y se seca durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y el disolvente se elimina al vacío. Se obtiene el producto como un líquido de color marrón claro, el cual se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 9,0 g (75% del teórico)

35 $C_{11}H_{14}BrN$ (M = 240,145)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 241/243. Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 241/243

Valor R_f: 0,74 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

2b 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-prop-2-in-1-ol

40 Se calienta una mezcla de 4,8 g (20,0 mmol) de 1-(4-bromo-bencil)-pirrolidina, 1,75 mL (30,0 mmol) de alcohol propargílico, 2,31 g (2,0 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio, 381 mg (2,0 mmol) de CuI y 7,07 mL de diisopropilamina en 100 mL de acetonitrilo durante 14 h a 60°C en una atmósfera de argón. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae con EtOAc hasta agotar y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄.

45 Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5).

Rendimiento: 1,55 g (36% del teórico)

C₁₄H₁₇NO (M = 215,298)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 216 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 216

Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

5 2c 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-propan-1-ol

Se mezcla una solución de 1,65 g (7,66 mmol) de 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-prop-2-in-1-ol en 20 mL de EtOH con 200 mg de Pd/C 10% y se hidrogena en el autoclave a TA y 30 psi de H₂ hasta la absorción teórica en hidrógeno. Se filtra con succión el catalizador, se evapora el filtrado y el residuo se cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1).

10 Rendimiento: 0,81 g (48% del teórico)

C₁₄H₂₁NO (M = 219,330)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 220 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 220

Valor R_f: 0,2 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

15 2d 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-propionaldehído

En una solución de 780 mg (3,56 mmol) de 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-propan-1-ol en 30 mL de DCM se vierten 2,87 mL (35,56 mmol) de piridina y 2,11 g (4,98 mmol) de periodinano de Dess-Martin. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a TA, luego se vierte en 100 mL de solución saturada acuosa de NaHCO₃, se extrae hasta agotar con éter ter-butilmetílico, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el producto crudo se sigue convirtiendo sin purificación.

20 Rendimiento: 750 mg (97% del teórico)

25 2e 1-(4-but-3-inil-bencil)-pirrolidina

A una mezcla de 760 mg (3,5 mmol) de 3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-propionaldehído y 970 mg (7,0 mmol) de K₂CO₃ en 100 mL de MeOH seco se agregan en una atmósfera de argón 815 mg (4,2 mmol) de éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico y se agita durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción se diluye con éter dietílico, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5).

30 Rendimiento: 200 mg (27% del teórico)

C₁₅H₁₉N (M = 213,325)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 214 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 214

35 Valor R_f: 0,74 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

2f 5-bromo-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

Se calienta una mezcla de 200 mg (0,94 mmol) de 1-(4-but-3-inil-bencil)-pirrolidina, 222 mg (0,94 mmol) de 2,5-dibromopiridina, 13,2 mg (0,02 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio, 3,6 mg (0,02 mmol) de CuI y 0,27 mL de diisopropilamina en 10 mL de THF durante 4 h a 40°C en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo en gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5).

45 Rendimiento: 110 mg (32% del teórico)

C₂₀H₂₁BrN₂ (M = 369,308)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 369/371 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 369/371

Valor R_f: 0,44 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

50 2g 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

Se calienta una mezcla de 100 mg (0,27 mmol) de 5-bromo-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina, 85 mg (0,54 mmol) de ácido 4-cloro-fenilborónico, 15,7 mg (0,014 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio, 0,28 mL de una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M en 10 mL de 1,4-dioxano durante 8 h a 100°C en una atmósfera de argón. El disolvente se destila al vacío, el residuo se recoge en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica sobre Alox neutro (ICN alúmina N + 5% H₂O; Cic/EtOAc 7:3). Las fracciones de producto se concentran por evaporación, el residuo se tritura con PE y se filtra con succión.

55 Rendimiento: 12 mg (11% del teórico)

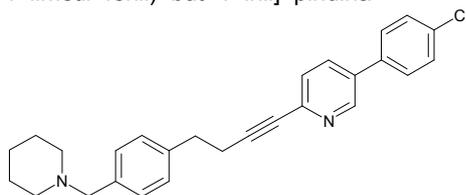
C₂₆H₂₅ClN₂ (M = 400,956)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403

Valor R_f: 0,41 (Alox, Cic/EtOAc 7:3)

Ejemplo 2.1

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina



2.1a 3-(4-hidroxiacetil-fenil)-propionaldehído

- 5 En una solución de 15,0 g (62,2 mmol) de alcohol 4-yodobencílico en 100 mL de DMF se vierten a TA en una atmósfera de N₂ 10,5 mL (152,8 mmol) de alcohol alílico, 18,8 g (62,2 mmol) de cloruro de tetrabutilamonio monohidrato, 12,8 g (152,8 mmol) de NaHCO₃ y 0,75 g (3,1 mmol) de Pd(OAc)₂ y la solución de reacción se calienta durante 3 h a 60°C. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con 250 mL de EtOAc y 80 mL de agua y se absorbe sobre un filtro de fibra de vidrio. Al filtrado se agregan 80 mL de solución de NaCl, las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 3:1 luego Cic/EtOAc 1:1).
10 Rendimiento: 7,43 g (72,7 % del teórico)
C₁₀H₁₂O₂ (M = 164,206)

Calculado: pico molecular (M+H-H₂O)⁺: 147 Encontrado: pico molecular (M+H-H₂O)⁺: 147

- 15 Tiempo de retención HPLC: 5,26 min (método A)

2.1b (4-but-3-inil-fenil)-metanol

- 20 En una solución de 5,0 g (30,4 mmol) de 3-(4-hidroxiacetil-fenil)-propionaldehído en 100 mL de MeOH se vierten 8,5 g (61,5 mmol) de K₂CO₃ y luego se agrega gota a gota una solución de 7,0 g (36,4 mmol) de éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico en 50 mL de MeOH y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con 200 mL de EtOAc, se lava con 80 mL de solución saturada de NaHCO₃, la fase acuosa se extrae con 100 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (Cic/EtOAc 3:1).
25 Rendimiento: 3,42 g (70,1 % del teórico)
C₁₁H₁₂O (M = 160,218)

Calculado: pico molecular (M+H-H₂O)⁺: 143 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: (M+H-H₂O)⁺: 143

Valor R_f: 0,36 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

- 30 2.1c (4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-fenil)-metanol

- En una atmósfera de nitrógeno se vierten en una solución de 1,27 g (7,92 mmol) de (4-but-3-inil-fenil)-metanol y 2,5 g (7,92 mmol) de K₂CO₃ y luego se agrega gota a gota una solución de 7,0 g (36,4 mmol) de éster dimetílico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfónico en 50 mL de MeOH y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con 200 mL de EtOAc, se lava con 80 mL de solución saturada de NaHCO₃, la fase acuosa se extrae con 100 mL de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 3:1 luego Cic/EtOAc 1:1).
35 Rendimiento: 1,48 g (53,6 % del teórico)
C₂₂H₁₈ ClNO (M = 347,848)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 348/350 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 348/350

- 40 Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

2.1d 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

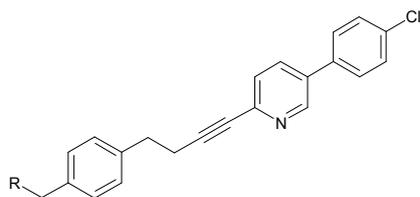
- 45 A una solución enfriada a 0°C de 75 mg (0,22 mmol) de 4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-fenil)-metanol en 5 mL de DCM se agregan 20 µL (0,26 mmol) de cloruro de metansulfonilo y 45 µL (0,26 mmol) de etildisopropilamina y se agita a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se agregan 108 µL (1,09 mmol) de piperidina y la mezcla de reacción se agita durante 72 h a TA. La solución de reacción se concentra al vacío por evaporación y el residuo se purifica por HPLC.
50 Rendimiento: 9,3 mg (53,6 % del teórico)
C₂₇H₂₇ ClN₂ (M = 414,983)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417

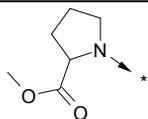
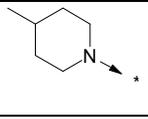
Tiempo de retención HPLC: 7,62 min (método A)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 2.1d:

- 55

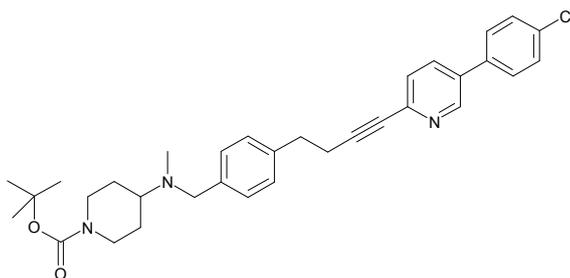


Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
2.2		19,3	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂	387/389 [M+H] ⁺	7,04 (A)
2.3		24,4	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃	484/486 [M+H] ⁺	5,96 (A)
2.4		13,1	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₂ O	405/407 [M+H] ⁺	6,95 (A)
2.5		22,4	C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃	452/454 [M+H] ⁺	7,71 (A)
2.6		11,4	C ₂₇ H ₂₈ ClN ₃	430/432 [M+H] ⁺	6,87 (A)
2.7		25,9	C ₃₁ H ₂₇ ClN ₂	463/465 [M+H] ⁺	8,26 (A)
2.8		24,7	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂	415/417 [M+H] ⁺	7,53 (A)
2.9		28,1	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃	438/440 [M+H] ⁺	7,47 (A)
2.10		15,7	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₃	458/460 [M+H] ⁺	5,82 (A)
2.11		19,7	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7,81 (A)
2.12		10,1	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7,83 (A)
2.13		21,4	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₂	516/518 [M+H] ⁺	8,18 (A)

2.14		25,1	C ₂₈ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	459/461 [M+H] ⁺	7,56 (A)
2.15		23,8	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂	429/431 [M+H] ⁺	8,18 (A)

Ejemplo 2.16

Éster terc-butílico del ácido 4-[(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-amino]-piperidin-1-carboxílico



5

Preparado en forma análoga al Ejemplo 2.1d a partir de 75 mg (0,22 mmol) de 4-[(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-amino]-piperidin-1-carboxílico y 20 µL (1,09 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico, agitando durante 7 días a TA. Para finalizar la reacción, se repite nuevamente la secuencia de reacción descrita con la misma cantidad de reactivos aplicados y se elabora a las 24 h del período de reacción.

10

Rendimiento: 8,5 mg (7,2 % del teórico)

C₃₃H₂₈ ClN₃O₂ (M = 544,143)

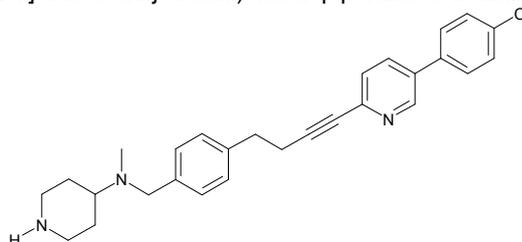
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 544/546 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 544/546

Tiempo de retención HPLC: 8,46 min (método A)

15

Ejemplo 2.17

(4-[(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-piperidin-4-il-amina



20

A una solución de 35 mg (0,06 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-amino]-piperidin-1-carboxílico en 3 mL de DCM se agregan 0,5 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita a TA durante 3 h. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 10 mL de solución de NaHCO₃, se extrae con 20 mL de DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se obtiene el producto deseado.

25

Rendimiento: 8,0 mg (28,2 % del teórico)

C₂₈H₂₀ClN₃ (M = 444,024)

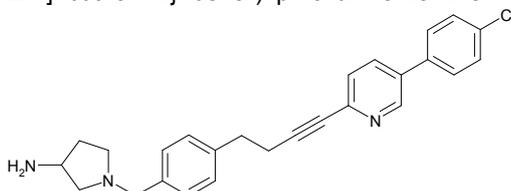
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 444/446 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 444/446

Tiempo de retención HPLC: 5,83 min (método A)

30

Ejemplo 2.18

1-(4-[(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-pirrolidin-3-ilamina



Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.17 a partir de 17 mg (0,03 mmol) de éster terc-butílico del ácido [1-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil]-bencil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (Ejemplo 2.13).

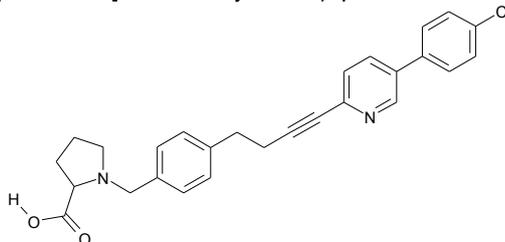
Rendimiento: 12,0 mg (87,4 % del teórico)

$C_{26}H_{26}ClN_3$ (M = 415,970)

- 5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 416/418 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 416/418
Tiempo de retención HPLC: 5,83 min (método A)

Ejemplo 2.19

Ácido 1-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil]-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico



- 10 A una solución de 33 mg (0,07 mmol) de éster metílico del ácido 1-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil]-bencil)-pirrolidin-2-carboxílico (Ejemplo 2.14) en 5 mL de MeOH se agregan 0,5 mL de solución NaOH 1 M y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se mezcla con 5 mL de agua, se extrae con 10 mL de EtOAc y se satura la fase acuosa con NaCl, precipitándose el producto. Se vuelve a concentrar al vacío por evaporación, el residuo se mezcla con EtOH, se filtra y se elimina el solvente.

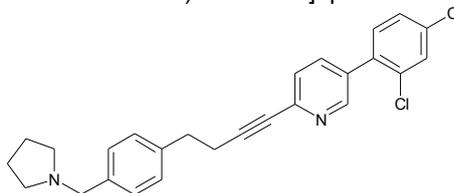
Rendimiento: 30,0 mg (93,6 % del teórico)

$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$ (M = 444,966)

- 20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447
Tiempo de retención HPLC: 7,28 min (método A)

Ejemplo 2.20

5-(2,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina



- 25 2.20a {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-fenil}-metanol

En una atmósfera de N₂ se agregan a una solución de 2,0 g (12,48 mmol) de (4-but-3-inil-fenil)-metanol y 3,2 g (13,1 mmol) de 2,5-dibromopiridina en 80 mL de trietilamina 130 mg (0,67 mmol) de CuI y 300 mg (0,42 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a 50°C. El solvente se extrae al vacío, el residuo se disuelve en un poco de DCM y se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 4:1 luego Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 2,76 g (66,6 % del teórico)

$C_{16}H_{14}BrNO$ (M = 316,20)

- 35 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 316/318 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 316/318
Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

2.20b 5-bromo-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

- 40 A una solución enfriada a 0°C de 800 mg (2,53 mmol) de {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-fenil}-metanol en 17 mL de DCM se agregan 0,24 mL (3,04 mmol) de cloruro de metansulfonilo y luego se agrega gota a gota una solución de 0,52 mL de etil-diisopropilamina en 3 mL de DCM. Se agita durante otros 30 min a 0°C, se agregan 0,51 mL (6,08 mmol) de pirrolidina, se calienta a temperatura ambiente y se mantiene la mezcla de reacción durante 5 h a esta temperatura. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 0,26 mL (3 mmol) de pirrolidina y se agita durante 1 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se mezcla con 10 mL de agua y 20 mL EtOAc, se acidifica con HCl 1 M y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se alcaliniza con solución de Na₂CO₃ 2 M, se extrae con 20 mL de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 630,0 mg (67,4 % del teórico)

- 50 $C_{20}H_{21}BrN_2$ (M = 369,308)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 369/371 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 369/371
 Tiempo de retención HPLC: 6,08 min (método A)

2.20c 5-(2,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

5 A una suspensión de 60 mg (0,16 mmol) de 5-bromo-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina y 63 mg (0,32 mmol) de ácido 2,4-diclorofenilborónico en 4 mL de 1,4-dioxano y 1 mL de solución de Na₂CO₃ 2 M se agregan 10 mg (0,01 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a 110°C.
 10 Se concentra por evaporación al vacío y se extrae el residuo dos veces en cada caso con 15 mL de EtOH. El disolvente se elimina y el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 22,7 mg (32,2 % del teórico)

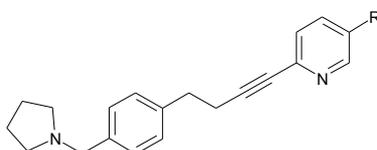
C₂₆H₂₄Cl₂N₂ (M = 435,401)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 435/437/439 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 435/437/439

Tiempo de retención HPLC: 5,53 min (método C)

15

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 2.20c:

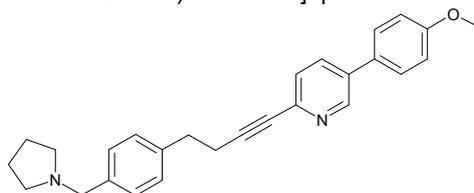


Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
2.21		13,0	C ₂₆ H ₂₅ BrN ₂	445/447 [M+H] ⁺	5,53 (C)
2.22		41,4	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O	397 [M+H] ⁺	3,39 (C)
2.23		30,8	C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₂	435/437/439 [M+H] ⁺	3,70 (A)
2.24		21,8	C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₂	403 [M+H] ⁺	7,21 (A)
2.25		7,5	C ₂₈ H ₃₀ N ₂ O	411 [M+H] ⁺	7,30 (A)

20

Ejemplo 2.26

5-(4-metoxi-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina



Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.20c, la mezcla de reacción se mezcla con 10 mL de agua y 20 mL de EtOAc una vez finalizada la reacción, se filtra sobre un filtro de fibra de vidrio, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina y el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 17,4 mg (23,1 % del teórico)

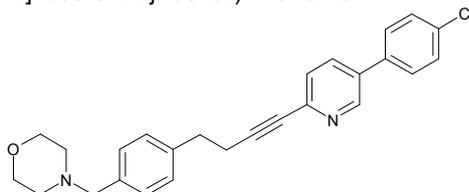
C₂₇H₂₈N₂O₂ (M = 396,537)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 397 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 397

Tiempo de retención HPLC: 8,15 min (método A)

Ejemplo 2.27

4-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-morfolina



2.27a 4-{4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-bencil}-morfolina

En una solución enfriada a 0°C de 120 mg (0,38 mmol) de {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-fenil}-metanol (Ejemplo 2.20a) en 5 mL de DCM se vierten 36 µL (0,46 mmol) de cloruro de metansulfonilo. Se agrega lentamente gota a gota una solución de 78 µL (0,46 mmol) de etildiisopropilamina en 1 mL de DCM, se agita durante otros 30 minutos a 0°C, luego se agregan 80 µL (0,92 mmol) de morfolina, se deja calentar a TA y se mantiene la mezcla de reacción durante 2 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 20 mL de EtOAc y 10 mL de agua, se acidifica con HCl 1 M y se separan las fases. La fase acuosa se mezcla con solución de Na₂CO₃ 2 M, se extrae con 20 mL de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se obtiene el producto.

Rendimiento: 146 mg (100 % del teórico)

C₂₀H₂₁BrN₂O (M = 385,307)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 385/387 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 385/387

Tiempo de retención HPLC: 5,92 min (método A)

2.27b 4-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-morfolina

Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.20c a partir de 90 mg (0,23 mmol) de 4-{4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-bencil}-morfolina y 73 mg (0,47 mmol) de ácido 4-clorofenilborónico.

Rendimiento: 17,5 mg (17,9 % del teórico)

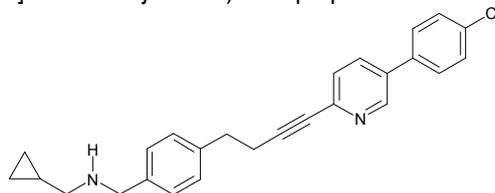
C₂₆H₂₅ClN₂O (M = 416,955)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 7,51 min (método A)

Ejemplo 2.28

(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-ciclopropilmetil-amina



2.28a (4-{4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-bencil}-ciclopropilmetil-amina

A una solución enfriada a 0°C de 120 mg (0,38 mmol) de {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-fenil}-metanol (Ejemplo 2.20a) en 5 mL de DCM se agregan 36 µL (0,46 mmol) de cloruro de metansulfonilo. Se agrega lentamente gota a gota una solución de 78 µL (0,46 mmol) de etildiisopropilamina en 1 mL de DCM, se agita durante otros 30 minutos a 0°C, luego se agregan 70 µL (0,92 mmol) de C-ciclopropil-metilamina, se deja calentar a temperatura ambiente y se mantiene la mezcla de reacción durante 21 h a TA. Para finalizar la reacción, se vuelven a añadir 78 µL de C-ciclopropil-metilamina y se agita 5,5 h más a TA. La mezcla de reacción se concentra al vacío por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 2:1 luego Cic/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 70,0 mg (49,9 % del teórico)

C₂₀H₂₁BrN₂ (M = 369,308)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 369/371 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 369/371
Tiempo de retención HPLC: 6,55 min (método A)

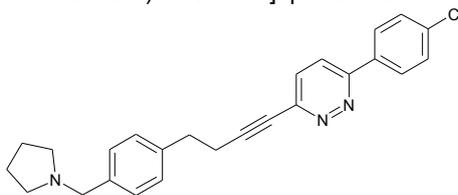
2.28b 4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil]-bencil}-ciclopropilmetil-amina

Preparada en forma análoga al Ejemplo 2.20c a partir de 65 mg (0,18 mmol) de 4-{4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-but-3-inil]-bencil}-ciclopropilmetil-amina y 55 mg (0,35 mmol) de ácido 4-cloro-fenilborónico.
Rendimiento: 15,4 mg (21,8 % del teórico)
C₂₆H₂₅ClN₂ (M = 400,956)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403
Tiempo de retención HPLC: 7,63 min (método A)

Ejemplo 2.29

3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridazina



2.29a 3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-piridazina

En una atmósfera de argón se calienta una solución de 1,08 g (7,05 mmol) de 3,6-dicloro-piridazina, 10 mL de solución de Na₂CO₃ 2 M y 80 mg (0,14 mmol) de cloro(di-2-norbornilfosfino)(2'-dimetilamino-1'-bifenil-2-il)paladio (II) en 150 mL de 1,4-dioxano a 110°C. A esta temperatura se agrega gota a gota una solución de 1,13 g (7,05 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 50 mL de 1,4-dioxano a lo largo de 2 h y la mezcla de reacción se calienta durante otra hora más. Tras enfriar, se mezcla con 100 mL de agua, se extrae con 100 mL de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 8:2).

Rendimiento: 567 mg (35,7 % del teórico)
C₁₀H₆Cl₂N₂ (M = 225,079)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 225/227 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 225/227
Valor R_f: 0,29 (gel de sílice, Cic/EtOAc 8:2)

2.29b 3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridazina

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 77 mg (0,34 mmol) de 3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-piridazina y 73 mg (0,34 mmol) de 1-(4-but-3-inil-bencil)-pirrolidina (Ejemplo 2e) en 4 mL de DMF 0,1 mL (0,72 mmol) de trietilamina, 3 mg (0,02 mmol) de CuI y 8 mg (0,01 mmol) de cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante 20 min a 100°C y 300 W en el microondas. La mezcla de reacción se mezcla con 10 mL de agua, se extrae con 10 mL de EtOAc y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1).

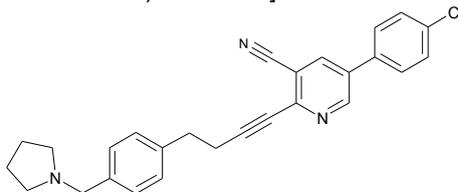
Rendimiento: 6 mg (4,4 % del teórico)

C₂₅H₂₄BrN₃ (M = 401,943)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 402/404 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 402/404
Valor R_f: 0,66 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

Ejemplo 2.30

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-nicotinnitrilo



En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 50 mg (0,2 mmol) de 2-cloro-5-(4-cloro-fenil)-nicotinnitrilo y 43 mg (0,2 mmol) de 1-(4-but-3-inil-bencil)-pirrolidina en 2 mL de DMF y 5 mL (20 mmol) de trietilamina 1,9 mg (0,1 mmol) de CuI y 7 mg (0,1 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y la mezcla de reacción se agita durante 18

h a 50°C. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 6,5 mg (7,6 % del teórico)

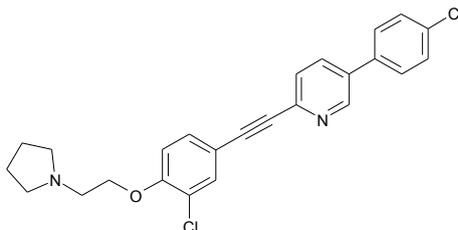
C₂₇H₂₄BrN₃ (M = 425,965)

- 5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 425 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 425
Tiempo de retención HPLC: 6,80 min (método A)

Ejemplo 3.1:

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-cloro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

10



3.1a 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina

- 15 En una solución de 53,5 g (300 mmol) de 2-amino-5-bromopiridina y 50,0 g (313 mmol) de ácido 4-clorofenilborónico en 1,0 L de 1,4-dioxano y 250 mL de metanol en argón se vierten en forma sucesiva 300 mL (600 mmol) de una solución de Na₂CO₃ 2 M y 3,45 g (3,0 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 h a 110°C. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se recoge en EtOAc y agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 20:1).

20 Rendimiento: 47 g (76,5 % del teórico)

C₁₁H₉ClN₂ (M = 204,661)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 205/207

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 205/207

Tiempo de retención HPLC: 5,15 min (método A)

25 3.1b 5-(4-cloro-fenil)-2-yodo-piridina

- 30 En una solución de 38 g (190 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ilamina en 400 mL de tetracloruro de carbono en un matraz protegido de la influencia de la luz se vierten 40,5 mL (33 mmol) de nitrito de terbutilo y 54 g (210 mmol) de yodo y la mezcla se agita durante 72 h a temperatura ambiente. Se agregan gota a gota otros 40,5 mL (33 mmol) de nitrito de terbutilo, 54 g (210 mmol) de yodo y 100 mL de DCM. La solución de reacción se agita otras 24 h a TA. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 125 mL de EtOAc y 50 mL de agua. La fase acuosa se extrae una vez con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se agita durante una noche sobre carbón activado. Después de filtrar, el solvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 9:1).

35 Rendimiento: 35 g (58,4 % del teórico)

C₁₁H₇ClIN (M = 315,543)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 316/318

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 316/318

Valor R_f: 0,87 (gel de sílice, PE/EtOAc 6:4)

40 3.1c 5-(4-cloro-fenil)-2-trimetilsilaniletinil-piridina

- 45 En una solución de 34 g (110 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-yodo-piridina en 300 mL de acetonitrilo y 150 mL de THF en una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva 34,9 mL (250 mmol) de trietilamina y 20,8 mL (150,0 mmol) de etinil-trimetil-silano. Luego se agregan 803 mg (1,10 mmol) de Pd(dppf)Cl₂ y 209 mg (1,10 mmol) de CuI. La solución de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 8:2).

Rendimiento: 15,3 g (48,7 % del teórico)

C₁₆H₁₆ClNSi (M = 285,852)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 286/288

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 286/288

50 Tiempo de retención HPLC: 7,10 min (método A)

3.1d 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina

- 55 En una atmósfera de argón se agregan a una solución de 5,8 g (20,3 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-trimetilsilaniletinil-piridina en 200 mL de DCM a 0°C 6,6 g (21,0 mmol) de TBAF. La solución de reacción se agita durante 3 h, elevándose la temperatura de la reacción lentamente a TA. Se vierte en 50 mL de agua y la fase

orgánica se extrae en cada caso cuatro veces con 50 mL de agua, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra sobre carbón activado. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 3,9 g (90,0 % del teórico)

$C_{13}H_8ClN$ (M = 213,668)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 214/216

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 214/216

Valor R_f: 0,87 (gel de sílice, Cic/EtOAc 8:2)

3.1e 1-[2-(4-bromo-2-cloro-fenoxi)-etil]-pirrolidina

En una solución de 207 mg (1,00 mmol) de 4-bromo-2-cloro-fenol en 5 mL de DMF se vierten 415 mg (3,00 mmol) de K_2CO_3 y 170 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y la mezcla se agita durante 24 h a TA. La mezcla de reacción se diluye con 50 mL de EtOAc, se extrae una vez con 30 mL de agua y dos veces en cada caso con 30 mL de solución semisaturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 9:1).

Rendimiento: 100 mg (32,8 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M = 304,616)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 304/306/308

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 304/306/308

Tiempo de retención HPLC: 5,59 min (método A)

3.1f 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-cloro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

En una atmósfera de argón se agregan en forma sucesiva a una solución de 71 mg (0,33 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina y 100 mg (0,33 mmol) de 1-[2-(4-bromo-2-cloro-fenoxi)-etil]-pirrolidina en 3,0 mL de DMF 0,14 mL (1,00 mmol) de trietilamina, 11 mg (0,02 mmol) de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 2,9 mg (0,015 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 10 min a 100 °C y 200 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 30 mL de EtOAc, se lava dos veces con solución semisaturada de NaCl y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC-MS.

Rendimiento: 12 mg (8,3 % del teórico)

$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M = 437,373)

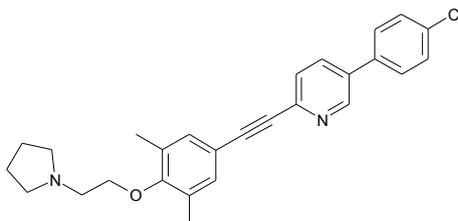
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 437/439/441

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 437/439/441

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 3.2

5-(4-cloro-fenil)-2-[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



3.2a 1-[2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 201 mg (1,00 mmol) de 4-bromo-2,6-dimetil-fenol y 170 mg (1,00 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 200 mg (67,1 % del teórico)

$C_{14}H_{20}BrNO$ (M = 298,226)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 298/300

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 298/300

Tiempo de retención HPLC: 5,76 min (método A)

3.2b 5-(4-cloro-fenil)-2-[3,5-dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

Análogamente al Ejemplo 3.1f se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,67 mmol) de 1-[2-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-etil]-pirrolidina y 143 mg (0,67 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina.

Rendimiento: 5 mg (1,7 % del teórico)

$C_{27}H_{27}ClN_2O$ (M = 430,982)

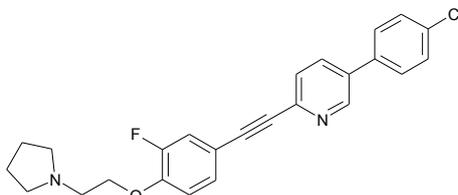
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433

Valor R_f: 0,29 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 3.3

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



5 3.3a 1-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 0,57 mL (5,24 mmol) de 4-bromo-2-fluoro-fenol y 1,02 g (6,00 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 1,16 g (76,6 % del teórico)

10 $C_{12}H_{15}BrFO$ (M = 288,162)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 288/290 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 288/290Valor R_f: 0,21 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1).

3.3b 1-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina

15 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenoxi)-etil]-pirrolidina (1,10 g, 3,82 mmol).

Rendimiento: 1,13 g (88,3 % del teórico)

 $C_{12}H_{15}FINO$ (M = 335,162)20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 336 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 336

Tiempo de retención HPLC: 4,79 min (método A)

3.3c 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

25 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(2-fluoro-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina (300 mg, 0,90 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (201 mg, 0,94 mmol).

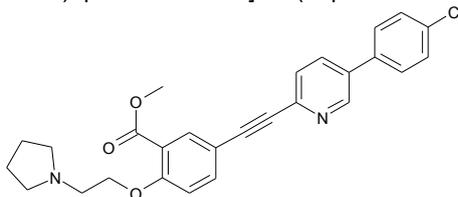
Rendimiento: 150 mg (39,8 % del teórico)

 $C_{25}H_{22}ClFIN_2O$ (M = 420,918)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 421/423 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 421/423

30 Tiempo de retención HPLC: 7,18 min (método A)

Ejemplo 3.4

Éster metílico de ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico



35 3.4a Éster metílico del ácido 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

Análogamente al Ejemplo 3.1.e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 10,0 g (36,0 mmol) de éster metílico del ácido 5-yodo-salicílico y 6,12 g (36,0 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 12,0 g (88,8 % del teórico)

40 $C_{14}H_{18}INO_3$ (M = 375,209)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 376 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 376Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.4b Éster metílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

45 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir del éster metílico del ácido 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (3,0 g, 8,0 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (1,76 g, 8,24 mmol).

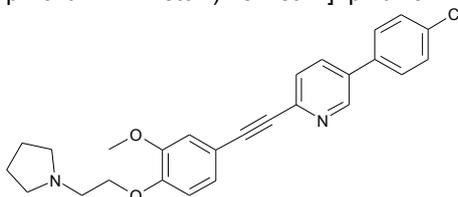
Rendimiento: 1,02 g (26,9 % del teórico)

 $C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M = 460,965)50 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 461/463 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 461/463

Tiempo de retención HPLC: 7,49 min (método A)

Ejemplo 3.5

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



3.5a 1-[2-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 6,0 g (29,6 mmol) de 4-bromo-2-metoxi-fenol y 5,63 g (33,1 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 3,96 g (44,6 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrNO_2$ (M = 300,198)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 300/302 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 300/302

Tiempo de retención HPLC: 4,67 min (método A)

3.5b 1-[2-(4-yodo-2-metoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[2-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina (3,90 g, 13,0 mmol).

Rendimiento: 4,19 g (92,9 % del teórico)

$C_{13}H_{18}INO_2$ (M = 347,198)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 348 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 348

Tiempo de retención HPLC: 4,65 min (método A)

3.5c 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-2-metoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina (300 mg, 0,86 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (194 mg, 0,91 mmol).

Rendimiento: 106 mg (28,3 % del teórico)

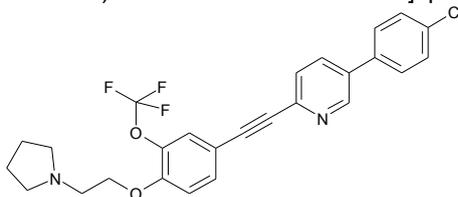
$C_{26}H_{25}ClN_2O_2$ (M = 432,954)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 433/435 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 433/435

Tiempo de retención HPLC: 7,44 min (método A)

Ejemplo 3.6

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-trifluorometoxi-feniletinil]-piridina



3.6a 4-bromo-2-trifluorometoxi-fenol

A una solución de 5,0 g (28,1 mmol) de 2-trifluorometoxi-fenol en 70 mL de DCM se agregan gota a gota a -78°C 1,55 mL (30,3 mmol) de bromo en 50 mL de DCM. La solución de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante 48 h más. Luego se agregan 70 mL de solución de Na₂SO₃ y se agita hasta que desaparece la coloración naranja. La solución se diluye con DCM, la fase orgánica se lava con solución de NaCl, se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: PE luego PE:EtOAc 4:1).

Rendimiento: 5,36 g (74,3 % del teórico)

$C_7H_4BrF_3O_2$ (M = 257,008)

Calculado: pico molecular (M-H)⁻: 255/257 Encontrado: pico molecular (M-H)⁻: 255/257

Tiempo de retención HPLC: 8,18 min (método A)

3.6b 1-[2-(4-bromo-2-trifluorometoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 2,0 g (7,78 mmol) de 4-bromo-2-trifluorometoxi-fenol y 1,53 g (33,1 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 0,49 g (17,8 % del teórico)

$C_{13}H_{15}BrF_3NO_2$ (M = 354,169)

- 5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 354/356 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 354/356
Tiempo de retención HPLC: 5,82 min (método A)

3.6c 1-[2-(4-yodo-2-trifluorometoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina

- 10 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[2-(4-bromo-2-trifluorometoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina (476 mg, 1,34 mmol).

Rendimiento: 540 mg (100,0 % del teórico)

$C_{13}H_{15}F_3INO_2$ (M = 401,170)

- 15 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 402 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 402
Tiempo de retención HPLC: 6,07 min (método A)

3.6d 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-trifluorometoxi-feniletinil]-piridina

- 20 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-2-trifluorometoxi-fenoxi)-etil]-pirrolidina (250 mg, 0,62 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (140 mg, 0,65 mmol).

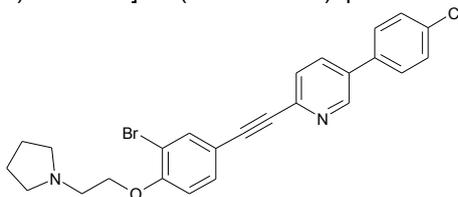
Rendimiento: 116 mg (38,5 % del teórico)

$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O_2$ (M = 486,926)

- 25 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 487/489 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 487/489
Tiempo de retención HPLC: 8,09 min (método A)

Ejemplo 3.7

2-[3-bromo-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina



- 30 3.7a 2-bromo-4-yodo-fenol

A una solución de 4,0 g (18,2 mmol) de 4-yodo-fenol en 35 mL de EtOAc se agregan gota a gota a temperatura ambiente 1,55 mL (30,3 mmol) de bromo en 15 mL de EtOAc. La solución de reacción se agita durante 2 h a TA. Luego se añaden 75 mL de solución de Na_2SO_3 y se agita hasta que haya desaparecido la coloración naranja. La solución se diluye con DCM, la fase orgánica se lava con solución de NaCl, se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimina al vacío. Se obtiene una mezcla 3,4:1,4:1,0 de 2-bromo-4-yodo-fenol : 2,4-dibromo-fenol : 4-bromo-fenol, la cual se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento en 2-bromo-4-yodo-fenol: 2,60 g (47,9 % del teórico)

C_6H_4BrIO (M = 298,907)

- 40 Calculado: pico molecular (M-H)⁻: 297/299 Encontrado: pico molecular (M-H)⁻: 297/299
Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7b 1-[2-(2-bromo-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina

- 45 Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,0 g (1,15 mmol, al 59%) de 2-bromo-4-yodo-fenol y 626 mg (3,68 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina. Se obtienen una mezcla 4,7:1,0:1,0 de 1-[2-(2-bromo-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina : 1-[2-(2,4-dibromo-fenoxi)-etil]-pirrolidina : 1-[2-(2-bromo-fenoxi)-etil]-pirrolidina, la cual se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento 1-[2-(2-bromo-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina: 0,37 g (47,7 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrINO$ (M = 396,068)

- 50 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 397/399 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 397/399
Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

3.7c 2-[3-bromo-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina

- 55 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(2-bromo-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina (278 mg, 0,34 mmol, 70%) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (110 mg, 0,52 mmol).

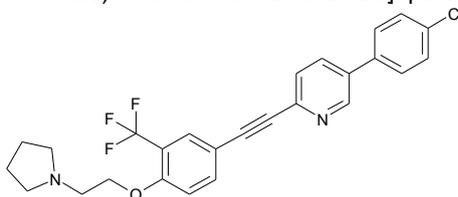
Rendimiento: 152 mg (64,3 % del teórico)

$C_{25}H_{22}BrClN_2O$ (M = 481,824)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 481/483/485 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 481/483/485
 Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

5 Ejemplo 3.8

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-trifluorometil-feniletinil]-piridina



3.8a 4-bromo-2-trifluorometil-fenol

10 Se agita una solución de 3,0 g (11,8 mmol) de 4-bromo-1-metoxi-2-trifluorometil-benceno en 20 mL de HBr 1 M en ácido acético glacial durante 60 h a 90°C. La solución de reacción se diluye con 300 mL de agua y se ajusta con K₂CO₃ a pH 7. La fase acuosa se extrae con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavan con 40 mL de solución de NaHCO₃ saturada un cuarto y se seca sobre MgSO₄. El disolvente se elimina al vacío y el producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

15 Rendimiento: 1,20 g (42,3 % del teórico)

$C_7H_4BrF_3O$ (M = 241,009)

Calculado: pico molecular (M-H)⁻: 239/241 Encontrado: pico molecular (M-H)⁻: 239/241

Tiempo de retención HPLC: 8,37 min (método A)

20 3.8b 1-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,20 g (4,98 mmol) de 4-bromo-2-trifluorometil-fenol y 850 mg (5,00 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 400 mg (23,8 % del teórico)

25 $C_{13}H_{15}BrF_3NO$ (M = 338,170)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 338/340 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 338/340

Tiempo de retención HPLC: 5,91 min (método A)

30 3.8c 1-[2-(4-yodo-2-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (400 mg, 1,18 mmol).

Rendimiento: 350 mg (76,8 % del teórico)

$C_{13}H_{15}F_3INO$ (M = 385,170)

35 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 386 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 386

Tiempo de retención HPLC: 6,01 min (método A)

3.8d 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-3-trifluorometil-feniletinil]-piridina

40 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-2-trifluorometil-fenoxi)-etil]-pirrolidina (180 mg, 0,47 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (83 mg, 0,39 mmol).

Rendimiento: 35 mg (19,1 % del teórico)

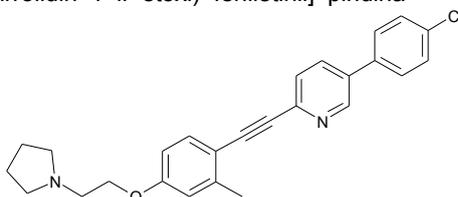
$C_{26}H_{22}ClF_3N_2O$ (M = 470,926)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 471/473 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 471/473

45 Tiempo de retención HPLC: 8,23 min (método A)

Ejemplo 3.9

5-(4-cloro-fenil)-2-[2-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



50 3.9a 1-[2-(4-bromo-3-metil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 1,0 g (5,35 mmol) de 4-bromo-3-metil-fenol y 909 mg (5,35 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 1,20 g (79,0 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrNO$ (M = 284,199)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286

Tiempo de retención HPLC: 3,64 min (método B)

3.9b 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

A una solución de 80 mg (0,37 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina y 106 mg (0,37 mmol) de 1-[2-(4-bromo-3-metil-fenoxi)-etil]-pirrolidina en 3,0 mL de DMF en una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva 0,13 mL (1,00 mmol) de trietilamina, 22 mg (0,02 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 3,7 mg (0,02 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 15 min a 100 °C y 200 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 30 mL de EtOAc, se lava con solución semisaturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con éter *terc*-butilmetílico. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por medio de HPLC-MS.

Rendimiento: 5,0 mg (3,2 % del teórico)

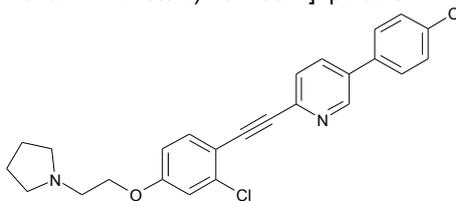
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 3.10

5-(4-cloro-fenil)-2-[2-cloro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



3.10a 1-[2-(4-bromo-3-cloro-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 820 mg (4,82 mmol) de 4-bromo-3-cloro-fenol y 1,0 g (4,82 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 1,20 g (81,7 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrClNO$ (M = 304,616)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 304/306/308 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 304/306/308

Tiempo de retención HPLC: 3,69 min (método B)

3.10b 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-cloro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

En una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva en una solución de 80 mg (0,37 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina y 114 mg (0,37 mmol) de 1-[2-(4-bromo-3-cloro-fenoxi)-etil]-pirrolidina en 3,0 mL de DMF 0,13 mL (1,00 mmol) de trietilamina, 22 mg (0,02 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 3,7 mg (0,02 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 15 min a 100 °C y 200 W en el microondas. La solución de reacción se diluye con 40 mL de EtOAc, se lava dos veces con solución semisaturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con éter *terc*-butilmetílico. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC-MS.

Rendimiento: 12,0 mg (7,3 % del teórico)

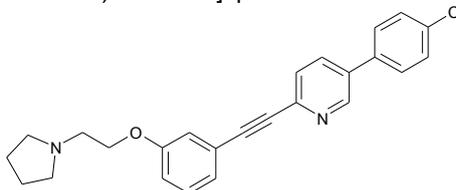
$C_{25}H_{22}Cl_2N_2O$ (M = 437,373)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 437/439/441 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 437/439/441

Tiempo de retención HPLC: 4,91 min (método B)

Ejemplo 3.11

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



3.11a 1-[2-(3-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 1,06 g (4,82 mmol) de 3-yodo-fenol y 820 mg (4,82 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 1,20 g (78,5 % del teórico)

$C_{12}H_{16}INO$ (M = 317,172)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 318 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 318

Tiempo de retención HPLC: 5,01 min (método A)

3.11b 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(3-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina (119 mg, 0,37 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (80 mg, 0,37 mmol).

Rendimiento: 14 mg (9,3 % del teórico)

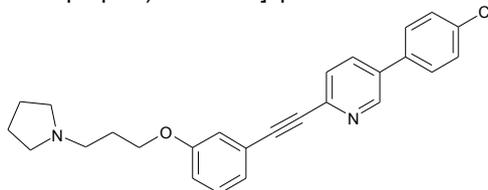
$C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M = 402,928)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 4,07 min (método A)

Ejemplo 3.12

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-feniletinil]-piridina



3.12a 1-[3-(3-yodo-fenoxi)-propil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 2,7 g (12,2 mmol) de 3-yodo-fenol y 1,80 mg (12,2 mmol) de N-(3-cloropropil)-pirrolidina.

Rendimiento: 3,60 g (89,2 % del teórico)

$C_{13}H_{18}INO$ (M = 331,199)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 332 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 332

Tiempo de retención HPLC: 5,42 min (método A)

3.12b 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-feniletinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[3-(3-yodo-fenoxi)-propil]-pirrolidina (124 mg, 0,37 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (80 mg, 0,37 mmol).

Rendimiento: 54 mg (34,6 % del teórico)

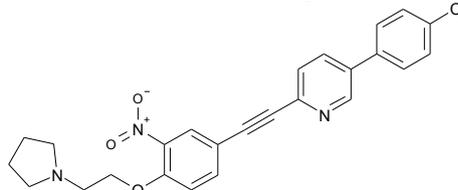
$C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 416/418 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 416/418

Tiempo de retención HPLC: 4,99 min (método B)

Ejemplo 3.13

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-nitro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



3.13a 1-[2-(4-bromo-2-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 10,5 g (48,2 mmol) de 4-bromo-3-nitro-fenol y 8,2 mg (48,2 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 1,0 g (6,6 % del teórico)

$C_{12}H_{15}BrN_2O_3$ (M = 315,17)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 315/317 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 315/317

Valor R_r: 0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.13b 1-[2-(4-yodo-2-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[2-(4-bromo-2-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina (1,0 g, 2,22 mmol).

Rendimiento: 600 mg (74,6 % del teórico)

$C_{12}H_{15}IN_2O_3$ (M = 362,17)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 363 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 363

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.13c 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-nitro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-2-nitro-fenoxi)-etil]-pirrolidina (600 mg, 1,66 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (363 mg, 1,70 mmol).

Rendimiento: 100 mg (13,1 % del teórico)

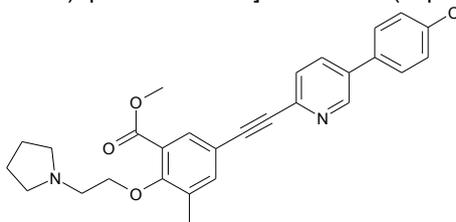
$C_{25}H_{22}ClN_3O_3$ (M = 447,93)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 448/450 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 448/450

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 3.14

Éster metílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico



3.14a Ácido 2-hidroxi-5-yodo-3-metil-benzoico

A una solución de 4,0 g (24,1 mmol) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-metil-benzoico, 3,6 g (24,1 mmol) de NaI, 0,96 g (24,1 mmol) de NaOH en 100 mL de MeOH se agregan gota a gota a -5°C durante 40 min 14,9 mL (24,1 mmol) de solución de hipoclorito de sodio (10 % en peso en agua). La reacción se agita durante 30 min a -5°C y 5 días a TA. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 80 mL de agua y 50 mL de DCM. Tras saturar la fase orgánica con NaCl, se extrae ésta dos veces con DCM. Los extractos orgánicos combinados se filtran y el disolvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 7,25 g (108 % del teórico)

$C_8H_7IO_3$ (M = 278,048)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 279 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 279

Tiempo de retención HPLC: 8,41 min (método A)

3.14b Éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-yodo-3-metil-benzoico

Se agita una solución de 2,0 g (7,19 mmol) de ácido 2-hidroxi-5-yodo-3-metil-benzoico en 5,0 mL de cloruro de tionilo (69,0 mmol) durante 20 min a 80°C. El cloruro de tionilo se elimina al vacío y el residuo se mezcla con 20 mL de MeOH y se agita durante 20 min a TA. El producto se precipita de la reacción. El MeOH se elimina al vacío hasta 5 mL y el residuo se recoge. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 1,14 g (54,3 % del teórico)

$C_9H_9IO_3$ (M = 292,075)

Calculado: pico molecular (M-H)⁻: 291 Encontrado: pico molecular (M-H)⁻: 291

Valor R_f: 0,96 (gel de sílice, EtOAc)

3.14c Éster metílico del ácido 5-yodo-3-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,1 g (3,77 mmol) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-5-yodo-3-metil-benzoico y 641 mg (3,77 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 347 mg (23,7 % del teórico)

$C_{15}H_{20}INO_3$ (M = 389,236)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 390 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 390

Tiempo de retención HPLC: 6,20 min (método A)

3.14d Éster metílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico

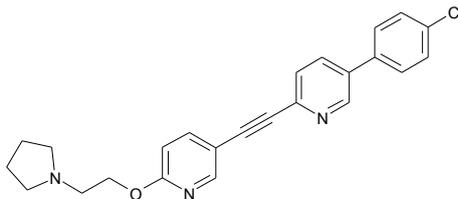
Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir del éster metílico del ácido 5-yodo-3-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (150 mg, 0,39 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (112 mg, 0,53 mmol).
Rendimiento: 31 mg (17,1 % del teórico)

5 $C_{28}H_{27}ClN_2O_3$ (M = 474,992)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 475/477 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 475/477
Tiempo de retención HPLC: 8,11 min (método A)

Ejemplo 3.15

10 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-5-il-etinil]-piridina



3.15a 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridina

15 A una solución de 0,76 mL (6,14 mmol) de N-(2-hidroxietil)pirrolidina en 20 mL de DMF se agregan a TA 280 mg (7,00 mmol, 60%) de NaH. La solución de reacción se agita durante 45 min a TA y luego se adicionan 1,35 g (5,53 mmol) de 2,5-dibromopiridina. La solución se agita durante 16 h a 70°C y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en 100 mL de EtOAc y 50 mL de agua y la fase orgánica se extrae con 40 mL de solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: Cic/EtOAc 1:1 nach EtOAc).

20 Rendimiento: 926 mg (61,8 % del teórico)

$C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M = 271,159)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 271/273 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 271/273
Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

25

3.15b 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-5-il-etinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridina (90 mg, 0,33 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (80 mg, 0,37 mmol).

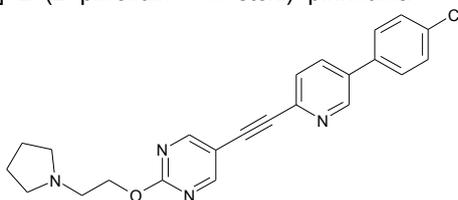
30 Rendimiento: 19 mg (13,8 % del teórico)

$C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M = 403,915)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406
Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 3.16

35 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidina



3.16a 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidina

40 En una solución de 0,17 mL (1,38 mmol) de N-(2-hidroxietil)pirrolidina en 10 mL de THF se vierten a TA 50 mg (1,15 mmol, 60%) de NaH. La solución de reacción se agita durante 15 min a TA y luego se agregan 200 mg (1,03 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina. La solución se agita durante 16 h a TA. Se añaden 10 mL de agua y la fase acuosa se extrae con 20 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).

45 Rendimiento: 200 mg (71,1 % del teórico)

$C_{10}H_{14}BrN_3O$ (M = 272,147)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 272/274 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 272/274
Valor R_f: 0,47 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

50 3.16b 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidina

En una atmósfera de argón se agregan en forma sucesiva a una solución de 56 mg (0,26 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina y 71 mg (0,26 mmol) de 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirimidina en 3,0 mL de DMF 0,11 ml (0,79 mmol) de trietilamina, 7 mg (0,01 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 1,3 mg (0,01 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 20 min a 100 °C y 300 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 10 mL de agua y la fase acuosa se extrae con 20 mL de EtOAc. La fase orgánica se extrae con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC-MS.

Rendimiento: 7 mg (6,6 % del teórico)

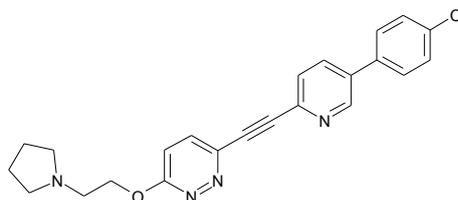
C₂₃H₂₁ClN₄O (M = 404,903)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 405/407 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 405/407

Valor R_f: 0,39 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 3.17

3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridazina



3.17a 3-cloro-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridazina

A una solución de 0,50 mL (4,04 mmol) de N-(2-hidroxietil)pirrolidina en 50 mL de THF se agregan a 0°C 175 mg (4,01 mmol, 55%) de NaH. La solución de reacción se agita durante 60 min y se calienta a TA. Se añaden 500 mg (3,26 mmol) de 3,6-dicloro-piridazina. La solución se agita durante 5 h a TA. Se añaden 50 mL de agua y la fase acuosa se extrae con 100 mL de EtOAc. La fase orgánica se extrae una vez con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).

Rendimiento: 652 mg (87,9 % del teórico)

C₁₀H₁₄ClN₃O (M = 227,696)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 228/230 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 228/230

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.17b 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridazina

En una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva en una solución de 57 mg (0,27 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina y 61 mg (0,26 mmol) de 3-cloro-6-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridazina en 3,0 mL de DMF 0,11 mL (0,79 mmol) de trietilamina, 4 mg (0,01 mmol) de cloro(di-2-norbornilfosfina)(2'-dimetilamino-1-1'-bifenil-2-il)paladio(II) y 1,2 mg (0,01 mmol) de CuI. La mezcla se agita durante 20 min a 100 °C y 300 Watt en el microondas. La solución de reacción se diluye con 10 mL de agua y la fase acuosa se extrae con 20 mL de EtOAc. La fase orgánica se extrae con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna con HPLC-MS.

Rendimiento: 3 mg (2,9 % del teórico)

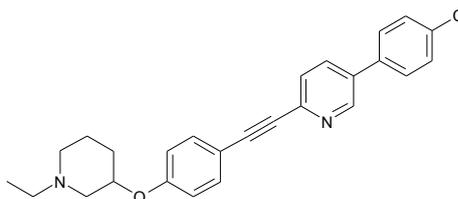
C₂₃H₂₁ClN₄O (M = 404,903)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 405/407 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 405/407

Tiempo de retención HPLC: 6,39 min (método A)

Ejemplo 3.18

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-etil-piperidin-3-iloxi)-feniletinil]-piridina



3.18a 3-(4-bromo-fenoxi)-1-etil-piperidina

A una solución de 289 mg (1,00 mmol) de 1-bromo-4-yodobenceno y 0,27 mL (2,00 mmol) de N-etil-3-hidroxipiperidina en 1,0 mL de tolueno se añaden 652 mg (2,00 mmol) de carbonato de cesio, 36 mg (0,20 mmol) de

1,10-fenantrolina y 19 mg (0,10 mmol) de CuI. La mezcla de reacción se agita durante 36 h a 110°C y luego se mezcla con 10 mL de agua y 10 mL de EtOAc. Después de filtrar, la fase acuosa se extrae con 10 mL de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc).

5 Rendimiento: 100 mg (35,2 % del teórico)
C₁₃H₁₈BrNO (M = 284,199)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286
Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc)

10 3.18b 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-etil-piperidin-3-iloxi)-feniletinil]-piridina

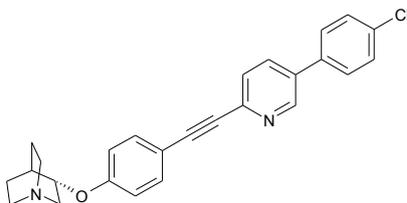
Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 3-(4-bromo-fenoxi)-1-etil-piperidina (90 mg, 0,32 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (68 mg, 0,32 mmol).

15 Rendimiento: 24 mg (18,1 % del teórico)
C₂₆H₂₅ClN₂O (M = 416,955)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419
Valor R_f: 0,69 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 3.19

20 (S)-3-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-1-aza-biciclo[2,2,2]octano



25 3.19a (S)-3-(4-bromo-fenoxi)-1-aza-biciclo[2,2,2]octano

Análogamente al Ejemplo 3.18a se obtiene el producto a partir de 577 mg (2,00 mmol) de 1-bromo-4-yodobenceno y 254 mg (2,00 mmol) de (S)-(+)-3-hidroxiquinuclidina.

Rendimiento: 170 mg (30,1 % del teórico)
C₁₃H₁₆BrNO (M = 282,183)

30 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 282/284 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 282/284
Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.19b (S)-3-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-1-aza-biciclo[2,2,2]octano

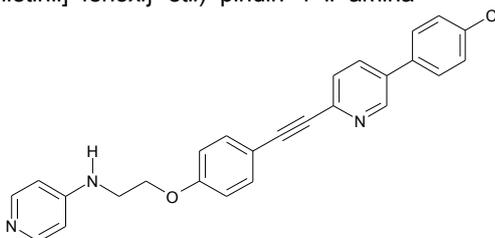
35 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (S)-3-(4-bromo-fenoxi)-1-aza-biciclo[2,2,2]octano (170 mg, 0,62 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (100 mg, 0,47 mmol).

Rendimiento: 3,4 mg (1,8 % del teórico)
C₂₆H₂₃ClN₂O (M = 414,939)

40 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417
Valor R_f: 0,11 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 3.20

(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piridin-4-il-amina



45 3.20a Éster terc.-butílico del ácido piridin-4-il-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-carbámico

A una solución de 1,50 g (7,72 mmol) de éster terc.-butílico del ácido piridin-4-il-carbámico en 80 mL de DMF se agregan a 0°C 309 mg (7,72 mmol, 60%) de NaH. La reacción se agita durante 1 h y se calienta a TA. Se añaden 2,09 g (10,00 mmol) de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano en 20 mL de DMF a lo largo de 10 min. La mezcla de

reacción se agita durante 16 h a TA y se mezcla con 50 mL de agua y 100 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (Cic/EtOAc 7:3).

Rendimiento: 1,08 g (43,4 % del teórico)

5 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_4$ (M = 322,408)

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/Cic 8:2)

3.20b 2-(piridin-4-ilamino)-etanol

10 A una solución de 1,08 g (3,35 mmol) de éster terc.-butílico del ácido piridin-4-il-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-carbámico en DCM se agrega a 0°C ácido trifluoroacético, se calienta hasta TA y se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se alcaliniza con solución saturada de K_2CO_3 . La fase acuosa se extrae con 50 mL de EtOAc, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0,1).

15 Rendimiento: 120 mg (25,9 % del teórico)

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (M = 138,171)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 139 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 139

Valor R_f: 0,18 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0,1)

20 3.20c [2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-piridin-4-il-amina

Análogamente al Ejemplo 3.18a se obtiene el producto a partir de 251 mg (0,87 mmol) de 1-bromo-4-yodobenceno y 120 mg (0,86 mmol) de 2-(piridin-4-ilamino)-etanol.

Rendimiento: 90 mg (35,4 % del teórico)

25 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}$ (M = 293,165)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 293/295 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 293/295

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0,1)

3.20d [2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-piridin-4-il-amina

30 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de [2-(4-bromo-fenoxi)-etil]-piridin-4-il-amina (90 mg, 0,31 mmol).

Rendimiento: 95 mg (91,0 % del teórico)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}$ (M = 340,166)

35 Tiempo de retención HPLC: 5,86 min (método A)

3.20e (2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piridin-4-il-amina

40 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de [2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-piridin-4-il-amina (95 mg, 0,28 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (70 mg, 0,33 mmol).

Rendimiento: 30 mg (25,2 % del teórico)

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}$ (M = 425,922)

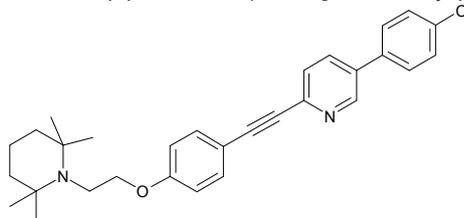
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0,1)

45

Ejemplo 3.21

5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina



3.21a 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-2,2,6,6-tetrametil-piperidina

50 Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 500 mg (2,27 mmol) de 4-yodo-fenol y 500 mg (2,08 mmol) de 1-(2-cloro-etil)-2,2,6,6-tetrametil-piperidina.

Rendimiento: 673 mg (83,5 % del teórico)

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{INO}$ (M = 387,307)

55 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 388 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 388

Valor R_f: 0,79 (gel de sílice, Cic/EtOAc 4:1)

3.21b 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-2,2,6,6-tetrametil-piperidina (260 mg, 0,67 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (155 mg, 0,73 mmol).

Rendimiento: 31 mg (9,8 % del teórico)

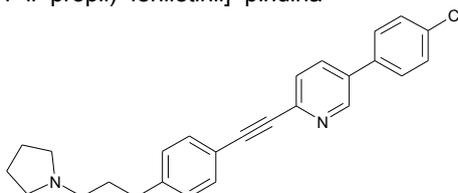
$C_{30}H_{23}ClN_2O$ (M = 473,063)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 473/475 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 473/475

Valor R_f: 0,21 (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1)

Ejemplo 3.22

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-feniletinil]-piridina



3.22a 3-(4-bromo-fenil)-propionaldehído

A una solución de 5,0 g (17,32 mmol) de 4-bromo-yodo-benceno y 3,0 mL (43,67 mmol) de alcohol alílico en 30 mL de DMF se agregan 210 mg (0,86 mmol) de Pd(OAc)₂, 5,23 g (17,32 mmol) de cloruro de tetra-n-butilamonio y 3,6 g de NaHCO₃. La solución de reacción se agita durante 2 h a 60°C y se diluye con 50 mL de agua. La fase acuosa se extrae con 50 mL de EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavan con 50 mL de solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 2,48 g (67,2 % del teórico)

C_9H_9BrO (M = 213,075)

Calculado: pico molecular (M-H)⁻: 211/213 Encontrado: pico molecular (M-H)⁻: 211/213

Valor R_f: 0,43 (gel de sílice, Cic/EtOAc 4:1)

3.22b 1-[3-(4-bromo-fenil)-propil]-pirrolidina

Se ajusta una solución de 1,03 g (4,82 mmol) de 3-(4-bromo-fenil)-propionaldehído y 0,41 mL (4,82 mmol) de pirrolidina en 50 mL de MeOH con ácido acético glacial a pH 4-5. Luego se agregan 400 mg (6,05 mmol) de NaBH₃CN por partes y la reacción se agita durante 3 días a TA. La solución de reacción se diluye con 30 mL de agua y la fase acuosa se extrae con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).

Rendimiento: 1,06 g (82,1 % del teórico)

$C_{13}H_{18}BrN$ (M = 268,199)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 268/270 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 268/270

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.22c 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-feniletinil]-piridina

Análogamente al Ejemplo 3.16b (Pd(PPh₃)₂Cl₂ en lugar de tetrakis-trifenilfosfina-paladio) se obtiene el producto a partir de 72 mg (0,27 mmol) de 1-[3-(4-bromo-fenil)-propil]-pirrolidina y 57 mg (0,27 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina.

Rendimiento: 10 mg (9,6 % del teórico)

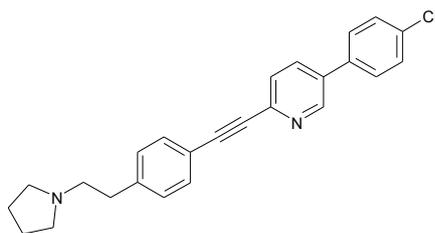
$C_{26}H_{25}ClN_2$ (M = 400,956)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403

Tiempo de retención HPLC: 6,94 min (método A)

Ejemplo 3.23

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-feniletinil]-piridina



3.23a 1-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-pirrolidina

A una solución de 1,0 g (4,23 mmol) de clorhidrato de 4-bromo-fenilamina, 1,8 g (13,0 mmol) de K_2CO_3 y 200 mg (1,20 mmol) de KI en 100 mL de acetonitrilo se agregan lentamente a 75°C 0,51 mL (4,23 mmol) de 1,4-dibromobutano en 20 mL de acetonitrilo y la mezcla de reacción se agita durante otras 4 h a 75°C. La solución de reacción se diluye con 100 mL de agua y la fase acuosa se extrae con 100 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de NaCl, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0,1)

Rendimiento: 540 mg (50,2 % del teórico)

 $C_{12}H_{16}BrN$ (M = 254,172)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 254/256 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 254/256Valor R_f: 0,54 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0,1)

3.23b 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-feniletinil]-piridina

Análogamente al Ejemplo 3.16b se obtiene el producto a partir de 60 mg (0,23 mmol) de 1-[2-(4-bromo-fenil)-etil]-pirrolidina y 50 mg (0,23 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina.

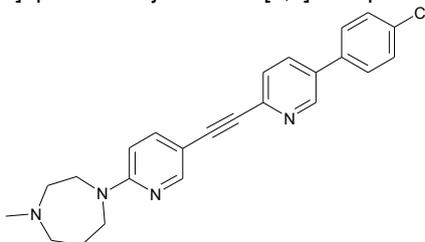
Rendimiento: 8 mg (8,7 % del teórico)

 $C_{25}H_{23}ClN_2$ (M = 386,928)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 387/389 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 387/389

Tiempo de retención HPLC: 6,45 min (método A)

Ejemplo 3.24

1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-4-metil-[1,4]diazepan



3.24a 1-(5-bromo-piridin-2-il)-4-metil-[1,4]diazepan

Se calientan 1,5 g (5,29 mmol) de 5-bromo-2-yodobenceno y 1,5 mL (11,7 mmol) de 1-metilhomopiperazina durante 1,5 h a 170°C. Tras enfriar la mezcla de reacción, se agregan 40 mL de solución semisaturada de $NaHCO_3$ y 100 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 85:15:1).

Rendimiento: 1,10 g (77,1 % del teórico)

 $C_{11}H_{16}BrN_3$ (M = 270,174)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272Valor R_f: 0,57 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0,2)

3.24b 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4-metil-[1,4]diazepan

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-4-metil-[1,4]diazepan (472 mg, 1,75 mmol).

Rendimiento: 546 mg (98,5 % del teórico)

 $C_{11}H_{16}IN_3$ (M = 317,175)

Tiempo de retención HPLC: 4,56 min (método A)

3.24c 1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-4-metil-[1,4]diazepan

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4-metil-[1,4]diazepan (237 mg, 0,75 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (161 mg, 0,75 mmol).

Rendimiento: 54 mg (17,9 % del teórico)

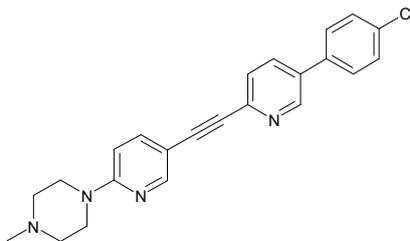
$C_{24}H_{23}ClN_4$ (M = 402,931)

5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 6,79 min (método A)

Ejemplo 3.25

10 1-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-4-metil-piperazina



3.25a 1-(5-bromo-piridin-2-il)-4-metil-piperazina

15 Análogamente al Ejemplo 3.24a se obtiene el producto a partir de 1,5 g (5,28 mmol) de 5-bromo-2-yodopiridina y 1,3 mL (11,7 mmol) de N-metilpiperazina.

Rendimiento: 1,15 g (85,1 % del teórico)

$C_{10}H_{14}BrN_3$ (M = 256,147)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 256/258 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 256/258

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.25b 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4-metil-piperazina

25 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-4-metil-piperazina (500 mg, 1,95 mmol).

Rendimiento: 532 mg (89,9 % del teórico)

$C_{10}H_{14}IN_3$ (M = 303,148)

Tiempo de retención HPLC: 4,59 min (método A)

30 3.25c 1-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-4-metil-piperazina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-(5-yodo-piridin-2-il)-4-metil-piperazina (235 mg, 0,78 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (167 mg, 0,78 mmol).

Rendimiento: 15 mg (5,0 % del teórico)

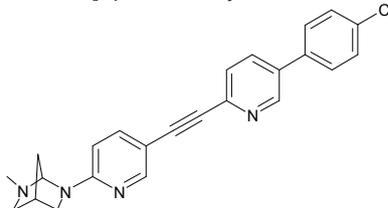
$C_{23}H_{21}ClN_4$ (M = 388,904)

35 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 389/391 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 389/391

Tiempo de retención HPLC: 6,79 min (método A)

Ejemplo 3.26

(1S,4S)-2-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-6-metil-2,6-diaza-biciclo[2,2,1]heptano



40 3.26a (1S,4S)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-6-metil-2,6-diaza-biciclo[2,2,1]heptano

45 Se agita una solución de 300 mg (1,10 mmol) de dibromhidrato de (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano, 0,75 mL (4,40 mmol) de etildisopropilamina y 270 mg (1,11 mmol) de 2,5-dibromopiridina en 1,5 mL de *n*-butanol durante 18 h a 115°C. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con 10 mL de EtOAc y se acidifica con HCl 1 M. La fase acuosa se alcaliniza dos veces con solución de K₂CO₃ 2 M y se extrae con 30 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 70 mg (23,8 % del teórico)

$C_{11}H_{14}BrN_3$ (M = 268,158)

Tiempo de retención HPLC: 4,07 min (método A)

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

5 3.26b (1*S*, 4*S*)-2-(5-yodo-piridin-2-il)-6-metil-2,6-diaza-biciclo[2,2,1]heptano

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de (1*S*, 4*S*)-2-(5-bromo-piridin-2-il)-6-metil-2,6-diaza-biciclo[2,2,1]heptano (70 mg, 0,26 mmol).

Rendimiento: 45 mg (54,7 % del teórico)

10 $C_{11}H_{14}IN_3$ (M = 315,159)

Tiempo de retención HPLC: 4,18 min (método A)

Valor R_f: 0,06 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

15 3.26c (1*S*, 4*S*)-2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-6-metil-2,6-diaza-biciclo[2,2,1]heptano

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (1*S*, 4*S*)-2-(5-yodo-piridin-2-il)-6-metil-2,6-diaza-biciclo[2,2,1]heptano (45 mg, 0,14 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (51 mg, 0,24 mmol).

Rendimiento: 6 mg (10,3 % del teórico)

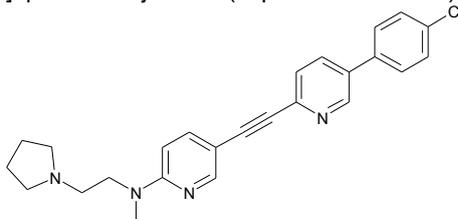
$C_{24}H_{21}ClN_4$ (M = 400,915)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403

Tiempo de retención HPLC: 6,44 min (método A)

Ejemplo 3.27

{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



25 3.27a (5-bromo-piridin-2-il)-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Análogamente al Ejemplo 3.24a (tiempo de reacción 2,5 h) se obtiene el producto a partir de 11,5 g (40,5 mmol) de 5-bromo-2-yodopiridina y 6,3 mL (11,7 mmol) de metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina.

30 Rendimiento: 4,0 g (34,8 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286

Valor R_f: 0,37 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 5,09 min (método A)

35 3.27b (5-yodo-piridin-2-il)-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de (5-yodo-piridin-2-il)-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (1,1 g, 3,87 mmol).

40 Rendimiento: 1,0 g (81,1 % del teórico)

$C_{12}H_{18}IN_3$ (M = 331,202)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 332 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 332

Tiempo de retención HPLC: 5,19 min (método A)

45 3.27c {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (5-yodo-piridin-2-il)-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (100 mg, 0,30 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (65 mg, 0,30 mmol).

Rendimiento: 43 mg (34,2 % del teórico)

50 $C_{25}H_{25}ClN_4$ (M = 416,958)

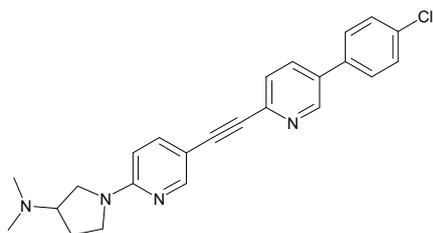
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419

Valor R_f: 0,25 (Alox, Cic/EtOAc 2:1).

Tiempo de retención HPLC: 7,57 min (método A)

55 Ejemplo 3.28

(1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-il)-dimetil-amina



3.28a [1-(5-bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina

Se agita una solución de 215 mg (0,88 mmol) de 2,5-dibromobenceno, 100 mg (0,88 mmol) de 3-(dimetilamino)-pirrolidina y 0,60 mL (3,51 mmol) de etildiisopropilamina en 0,5 mL de *n*-butanol durante 30 min en el microondas a 150°C. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 20 mL de EtOAc y 10 mL de agua. La fase acuosa se acidifica con HCl 1 M. Las fases se separan y luego la fase acuosa se alcaliniza con solución de Na₂CO₃ 2 M y se extrae con 40 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 179 mg (75,6 % del teórico)

C₁₁H₁₆BrN₃ (M = 270,174)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.28b [1-(5-yodo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de [1-(5-bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina (160 mg, 0,59 mmol).

Rendimiento: 168 mg (89,5 % del teórico)

C₁₁H₁₆IN₃ (M = 317,175)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 318 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 318

Tiempo de retención HPLC: 3,56 min (método A)

3.28c (1-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il)-dimetil-amina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de [1-(5-yodo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina (160 mg, 0,50 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (108 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 8 mg (3,9 % del teórico)

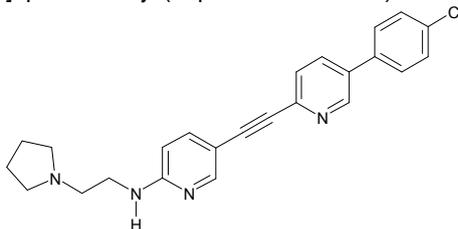
C₂₄H₂₃ClN₄ (M = 402,931)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 6,37 min (método A)

Ejemplo 3.29

[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



3.29a (5-bromo-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

A una solución de 1,5 g (6,33 mmol) de 2,5-dibromopiridina y 0,98 mL (7,60 mmol) de 1-(2-aminoetil)-pirrolidina en 60 mL de tolueno se vierten en forma sucesiva 13,8 g (100,0 mmol) de K₂CO₃, 79 mg (0,12 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 28 mg (0,12 mmol) de Pd(OAc)₂. La reacción se hierve a reflujo durante 40 h. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 150 mL de EtOAc y 100 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. Una purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0,1 luego EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).

Rendimiento: 145 mg (8,5 % del teórico)

C₁₁H₁₆BrN₃ (M = 270,174)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.29b [5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Análogamente al Ejemplo 3.16b se obtiene el producto a partir de 90 mg (0,33 mmol) de (5-bromo-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina y 88 mg (0,41 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina.

Rendimiento: 4 mg (5,8 % del teórico)

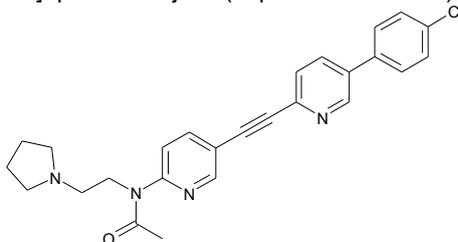
5 $C_{24}H_{23}ClN_4$ (M = 402,931)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405

Tiempo de retención HPLC: 6,71 min (método A)

Ejemplo 3.30

10 *N*-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-*N*-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida



En una solución de 89 mg (0,22 mmol) de {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina en 2 mL de DCM se vierten 45 μ L (0,48 mmol) de acetanhídrido. La solución de reacción se agita durante 16 h a TA. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por medio de HPLC-MS.

15 Rendimiento: 62 mg (63,0 % del teórico)

$C_{26}H_{25}ClN_4O$ (M = 444,968)

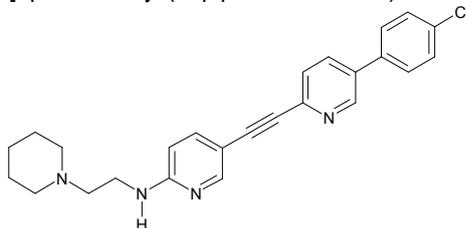
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447

Valor R_f: 0,38 (Alox, Cic/EtOAc 1:1).

20

Ejemplo 3.31

{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina



3.31a (5-bromo-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina

25

Se calientan 800 mg (3,38 mmol) de 2,5-dibromobenceno y 1,0 g (7,80 mmol) de *N*-(2-aminoetil)piperidina durante 45 min a 170°C. Tras enfriar la mezcla de reacción, se agregan 80 mL de EtOAc y se filtra. El filtrado se lava en cada caso dos veces con 40 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se seca sobre MgSO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 85:15:2).

30 Rendimiento: 720 mg (75,0 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286

Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

35 3.31b (5-yodo-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de (5-bromo-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina (720 mg, 2,53 mmol).

Rendimiento: 750 mg (89,4 % del teórico)

40 $C_{12}H_{18}IN_3$ (M = 331,202)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 332 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 332

Tiempo de retención HPLC: 4,32 min (método A)

45 3.31c {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (5-yodo-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina (397 mg, 1,20 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (256 mg, 1,20 mmol).

Rendimiento: 230 mg (46,0 % del teórico)

$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M = 416,958)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419

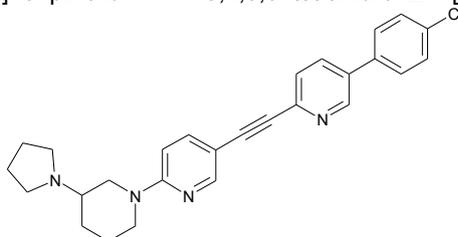
Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 7,26 min (método A)

5

Ejemplo 3.32

5'-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo



3.32a 5'-bromo-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

10

Análogamente al Ejemplo 3.31a (tiempo de reacción: 35 min a 160°C) se obtiene el producto a partir de 2,37 g (10,0 mmol) de 2,5-dibromopiridina y 1,6 g (10,4 mmol) de 3-pirrolidin-1-il-piperidina.

Rendimiento: 700 mg (21,8 % del teórico)

$C_{14}H_{20}BrN_3$ (M = 310,240)

15 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 310/312 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 310/312

Tiempo de retención HPLC: 5,06 min (método B)

3.32b 5'-yodo-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

20 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5'-bromo-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (700 mg, 2,26 mmol).

Rendimiento: 700 mg (86,9 % del teórico)

$C_{14}H_{20}IN_3$ (M = 357,240)

25 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 358 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 358

Tiempo de retención HPLC: 5,20 min (método A)

3.32c 5'-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

30 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5'-yodo-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo (179 mg, 0,50 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (107 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 120 mg (54,2 % del teórico)

$C_{27}H_{27}ClN_4$ (M = 442,996)

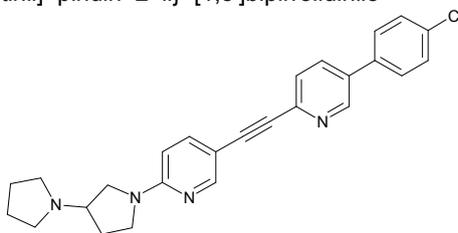
35 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 443/445 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 443/445

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 7,40 min (método A)

Ejemplo 3.33

1'-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-[1,3']bipirrolidinilo



40 3.33a 1'-bencil-[1,3']bipirrolidinilo

A una solución de 1,23 mL (15,0 mmol) de pirrolidina y 2,41 mL (15,0 mmol) de N-bencilpirrolidinona en 100 mL de THF se agregan 3,82 g (18,0 mmol) de NaBH(OAc)₃ y se acidifica con 2 mL de ácido acético. La reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 200 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se extrae en cada caso dos veces con 200 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0,2).

45 Rendimiento: 1,80 g (52,1 % del teórico)

$C_{15}H_{22}N_2$ (M = 230,356)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 231 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 231
 Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

5 3.33b [1,3']bipirrolidinilo

En una solución de 1,80 g (7,42 mmol) de 1'-bencil-[1,3']bipirrolidinilo en 80 mL de MeOH se vierten 180 mg de Pd/C 10%. La solución de reacción se agita durante 5 h a TA y 3 bar de H₂. Se agregan otros 180 mg de Pd/C 10% y a las 4 h, 100 mg de hidróxido de paladio. La reacción se agita otras 6 h a TA y 3 bar de H₂. Se filtra con succión el catalizador y el disolvente se elimina al vacío.

10

Rendimiento: 900 mg (86,5 % del teórico)
 $C_8H_{16}N_2$ (M = 140,230)
 Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0,2)

15 3.33c 1'-(5-bromo-piridin-2-il)-[1,3']bipirrolidinilo

Análogamente al Ejemplo 3.31a (tiempo de reacción: 60 min a 170°C) se obtiene el producto a partir de 1,52 g (6,40 mmol) de 2,5-dibromopiridina y 0,90 g (6,42 mmol) de [1,3']bipirrolidinilo.

20

Rendimiento: 700 mg (36,8 % del teórico)
 $C_{13}H_{18}BrN_3$ (M = 296,213)
 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 296/298 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 296/298
 Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

25 3.33d 1'-(5-yodo-piridin-2-il)-[1,3']bipirrolidinilo

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1'-(5-bromo-piridin-2-il)-[1,3']bipirrolidinilo (700 mg, 2,36 mmol).

30

Rendimiento: 650 mg (80,1 % del teórico)
 $C_{13}H_{18}IN_3$ (M = 343,213)
 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 344 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 344
 Tiempo de retención HPLC: 3,95 min (método A)

35 3.33e 1'-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-[1,3']bipirrolidinilo

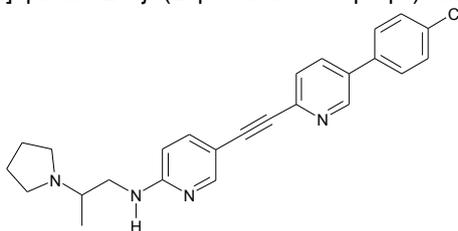
Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1'-(5-yodo-piridin-2-il)-[1,3']bipirrolidinilo (172 mg, 0,50 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (107 mg, 0,50 mmol).

40

Rendimiento: 65 mg (30,3 % del teórico)
 $C_{26}H_{25}ClN_4$ (M = 428,969)
 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 429/431 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 429/431
 Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)
 Tiempo de retención HPLC: 6,71 min (método A)

Ejemplo 3.34

{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina



45

3.34a N-(5-bromo-piridin-2-il)-2-cloro-propionamida

A una solución de 3,46 g (20,0 mmol) de 2-amino-5-bromopiridina y 6,12 mL (44,0 mmol) de trietilamina en 80 mL de DCM se agregan gota a gota a 0°C 2,14 mL (22,0 mmol) de cloruro de ácido 2-cloropropiónico en 5 mL de DCM. Se retira el baño de hielo y la solución de reacción se agita durante otras 1,5 h a TA. Nuevamente se agregan gota a gota 0,40 mL (4,12 mmol) de cloruro de ácido 2-cloropropiónico y la solución se agita durante otra hora más a TA. La mezcla de reacción se mezcla con 80 mL de agua, se lava una vez con 80 mL de solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO₄. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con un poco de EtOAc, se recoge y se seca.

55

Rendimiento: 3,50 g (66,4 % del teórico)

$C_8H_8BrClN_2O$ (M = 263,523)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 263/265/267 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 263/265/267
 Valor R_f: 0,85 (gel de sílice, PE/EtOAc 6:4)

5 3.34b *N*-(5-bromo-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-propionamida

A una solución de 3,5 g (13,3 mmol) de *N*-(5-bromo-piridin-2-il)-2-cloro-propionamida en 50 mL de DMF se vierten en forma sucesiva 4,01 g (29,0 mmol) de K₂CO₃ y 1,19 mL (14,5 mmol) de pirrolidina. La reacción se agita durante 3 días a TA y se mezcla con 150 mL de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: PE/EtOAc 4:6 luego EtOAc).

Rendimiento: 1,80 g (45,4 % del teórico)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_3$ (M = 298,185)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 298/300 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 298/300

15 Tiempo de retención HPLC: 4,21 min (método A)

3.34c (5-bromo-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina

En una atmósfera de nitrógeno se agregan gota a gota a una solución enfriada a 0°C de 1,8 g (6,04 mmol) de *N*-(5-bromo-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-propionamida en 30 mL de THF 6,00 mL (6,00 mmol) de solución de hidruro de aluminio y litio 1 M en THF de tal modo que la temperatura interna no supere los 4°C. La solución de reacción se agita durante otros 20 min a 0°C. Cuidadosamente se agrega gota a gota EtOAc, el complejo de aluminio se mezcla con 0,2 mL de agua, luego con 0,2 mL de solución de hidróxido de sodio al 15% y por último con 0,6 mL de agua. Se filtra con succión el precipitado producido y el filtrado se diluye con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica se lava con 30 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se seca sobre MgSO₄. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).

Rendimiento: 700 mg (40,8 % del teórico)

$C_{12}H_{18}BrN_3$ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286

30 Valor R_f: 0,32 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 4,63 min (método A)

3.34d (5-yodo-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina

35 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de (5-bromo-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina (600 mg, 2,11 mmol).

Rendimiento: 560 mg (80,1 % del teórico)

3.34e {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina

40 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (5-yodo-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina (250 mg, 0,76 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (165 mg, 0,77 mmol).

Rendimiento: 95 mg (29,5 % del teórico)

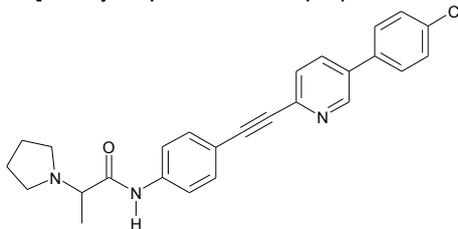
$C_{25}H_{25}ClN_4$ (M = 416,958)

45 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 7,19 min (método A)

Ejemplo 3.35

N-(4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil)-2-pirrolidin-1-il-propionamida



50

3.35a 4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenilamina

55 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 4-yodoanilina (732 mg, 3,28 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (700 mg, 3,28 mmol).

Rendimiento: 440 mg (44,1 % del teórico)

$C_{19}H_{13}ClN_2$ (M = 304,782)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 305/307 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 305/307
Tiempo de retención HPLC: 5,70 min (método A)

5 3.35b *N*-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-propionamida

En una solución de 100 mg (0,70 mmol) de ácido 2-pirrolidin-1-il-propiónico en 10 mL de THF se vierten en forma sucesiva 0,18 mL (1,31 mmol) de trietilamina y 269 mg (0,84 mmol) de TBTU. La solución se agita durante 1 h a TA y luego se agregan 200 mg (0,66 mmol) de 4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenilamina. La solución de reacción se agita durante toda la noche a TA. La conversión no es completa. Por ello, en la mezcla de reacción se vierten 100 mg (0,70 mmol) de ácido 2-pirrolidin-1-il-propiónico en 10 mL de THF (1 h activado por agitación con 0,18 mL (1,31 mmol) de trietilamina y 269 mg (0,84 mmol) de TBTU). La solución de reacción se agita durante otras 16 h y se diluye con solución de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0,2).

10 Rendimiento: 40 mg (14,2 % del teórico)

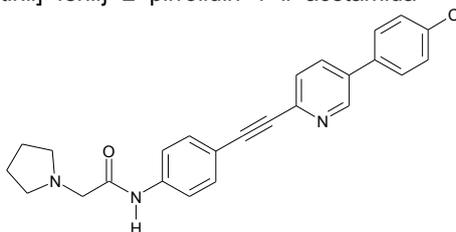
$C_{26}H_{24}ClN_3O$ (M = 429,954)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 430/432 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 430/432

20 Tiempo de retención HPLC: 7,29 min (método A)

Ejemplo 3.36

N-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-acetamida



25 Análogamente al Ejemplo 3.35b se obtiene el producto a partir de 200 mg (0,66 mmol) de 4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenilamina y 100 mg (0,77 mmol) de ácido pirrolidin-1-il-acético.

Rendimiento: 5 mg (1,8 % del teórico)

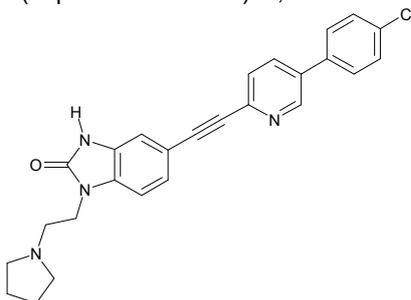
$C_{25}H_{22}ClN_3O$ (M = 415,927)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 416/418 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 416/418

30 Tiempo de retención HPLC: 6,75 min (método B)

Ejemplo 3.37

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona



35 3.37a (4-bromo-2-nitro-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

En una solución de 5,00 g (22,7 mmol) de 2-bromo-5-fluoronitrobenzoceno y 2,59 g (22,7 mmol) de 1-(2-amino)-pirrolidina en 20 mL de acetonitrilo se vierten 4,42 g (32,0 mmol) de K₂CO₃. La solución de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución se filtra y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 9:1).

40 Rendimiento: 5,90 g (82,6 % del teórico)

$C_{12}H_{16}BrN_3O_2$ (M = 314,184)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 314/316 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 314/316

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

45 3.37b 4-bromo-*N*¹-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencen-1,2-diamina

En una solución de 1,00 g (3,18 mmol) de 4-bromo-2-nitro-fenil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina en 100 mL de MeOH se vierten 100 mg de níquel Raney. La solución de reacción se agita durante 15 min a 3 bar de H₂ y TA. Después de filtrar, el disolvente se elimina al vacío y el producto se sigue convirtiendo sin purificación.

5 Rendimiento: 850 mg (94,0 % del teórico)
C₁₂H₁₈BrN₃ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286
Tiempo de retención HPLC: 4,56 min (método A)

10 3.37c 5-bromo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

En una solución de 853 mg (3,00 mmol) de 4-bromo-N¹-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencen-1,2-diamina en 20 mL de THF se vierten a TA 600 mg (3,70 mmol) de CDI. La solución de reacción se calienta a 40°C y se agita durante 30 min a esta temperatura. Se agregan otros 600 mg (3,70 mmol) de CDI y la reacción se agita durante 30 min más a 40°C. La solución se diluye con solución semisaturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con acetonitrilo, se filtra el precipitado y se seca al aire.

15 Rendimiento: 500 mg (53,7 % del teórico)
C₁₃H₁₆BrN₃O (M = 310,196)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 310/312 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 310/312
Tiempo de retención HPLC: 4,30 min (método A)

3.37d 5-yodo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

25 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (150 mg, 0,48 mmol).

Rendimiento: 140 mg (81,0 % del teórico)
C₁₃H₁₆IN₃O (M = 357,196)

30 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 358 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 358
Tiempo de retención HPLC: 4,53 min (método A)

3.37e 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

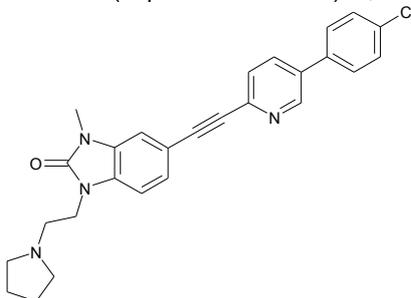
35 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (140 mg, 0,39 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (83 mg, 0,39 mmol).

Rendimiento: 7 mg (3,7 % del teórico)
C₂₆H₂₃ClN₄O (M = 442,952)

40 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 443/445 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 443/445
Tiempo de retención HPLC: 6,78 min (método A)

Ejemplo 3.38

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona



45 3.38a 5-bromo-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

En una solución de 200 mg (0,65 mmol) de 5-bromo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona en 4 mL de DMSO se vierten a temperatura ambiente 73 mg (0,65 mmol) de *terc.*-butóxido de potasio. La solución de reacción se agita durante 30 min y luego se agregan 40 µL (0,65 mmol) de yodometano y se agita durante 30 min más. La mezcla se mezcla con solución semisaturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrae en cada caso dos veces con 30 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

50 Rendimiento: 180 mg (86,1 % del teórico)
C₁₄H₁₈BrN₃O (M = 324,223)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 324/326 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 324/326

Tiempo de retención HPLC: 4,69 min (método B)

3.38b 5-yodo-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

5 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (160 mg, 0,49 mmol).

Rendimiento: 120 mg (65,6 % del teórico)

$C_{14}H_{18}IN_3O$ (M = 371,223)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 372 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 372

10 Tiempo de retención HPLC: 5,02 min (método A)

3.38c 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

15 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (120 mg, 0,32 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etenil-piridina (68 mg, 0,32 mmol).

Rendimiento: 15 mg (9,8 % del teórico)

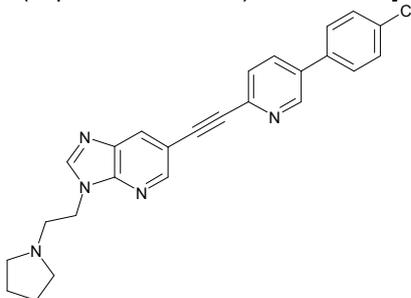
$C_{27}H_{25}ClN_4O$ (M = 456,980)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 457/459 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 457/459

20 Tiempo de retención HPLC: 7,11 min (método A)

Ejemplo 3.39

6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina



25 3.39a (5-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

En una solución de 600 mg (2,53 mmol) de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina y 0,32 mL (2,53 mmol) de 1-(2-aminoetil)-pirrolidina en 3 mL de *n*-butanol se vierten 0,86 mL (5,05 mmol) de etildiopropilamina. La reacción se calienta a 50°C y se agita durante una hora a esta temperatura. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se mezcla con 40 mL de agua y se acidifica con HCl 1 M. La fase acuosa se extrae con 20 mL de EtOAc y luego se alcaliniza la fase acuosa con solución saturada de K_2CO_3 . La fase acuosa se extrae con 40 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina al vacío.

30 Rendimiento: 692 mg (86,9 % del teórico)

$C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ (M = 315,172)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 315/317 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 315/317

35 Tiempo de retención HPLC: 5,00 min (método A)

Valor R_f: 0,08 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

3.39b 5-bromo-N²-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2,3-diamina

40 En una solución de 680 mg (2,16 mmol) de (5-bromo-3-nitro-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina en 40 mL de EtOAc se vierten a TA 2,44 g (10,8 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) y 2,20 g (26,2 mmol) de $NaHCO_3$. La reacción se calienta a reflujo durante 1,5 h y luego se diluye con 20 mL de agua. La fase acuosa se acidifica con HCl 1 M y se separa de la fase orgánica. La fase acuosa se alcaliniza con solución saturada de K_2CO_3 y se extrae en cada caso dos veces con 40 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina al vacío.

45 Rendimiento: 479 mg (77,8 % del teórico)

$C_{11}H_{17}BrN_4$ (M = 285,189)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 285/287 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 285/287

50 Tiempo de retención HPLC: 3,9 min (método A)

3.39c 6-bromo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridina

Se calienta a reflujo una solución de 470 mg (1,65 mmol) de 5-bromo-*N*²-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piridin-2,3-diamina en 10 mL de ácido fórmico durante 1,5 h. Con solución saturada de K₂CO₃ se alcaliniza y se extrae con 40 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 466 mg (95,8 % del teórico)

5 C₁₂H₁₅BrN₄ (M = 295,184)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297

Tiempo de retención HPLC: 4,0 min (método A)

3.39d 6-yodo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

10 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 6-bromo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (450 mg, 1,52 mmol).

Rendimiento: 510 mg (97,8 % del teórico)

C₁₂H₁₅IN₄ (M = 342,185)

15 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 343 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 343

Tiempo de retención HPLC: 4,08 min (método A)

Valor R_f: 0,09 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.39e 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina

20 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 6-yodo-3-(2-pirrolidin-1-il-etil)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]piridina (300 mg, 0,88 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (187 mg, 0,88 mmol).

Rendimiento: 67 mg (17,9 % del teórico)

C₂₅H₂₂ClN₅ (M = 427,941)

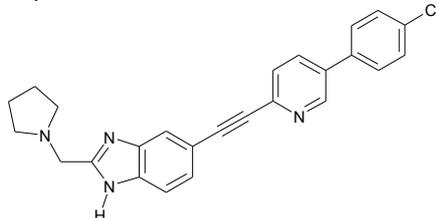
25 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430

Valor R_f: 0,41 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 6,52 min (método A)

Ejemplo 3.40

30 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol



3.40a (5-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-metanol

35 En una solución de 6,24 g (40,8 mmol) de 4-nitro-*o*-fenilendiamina en 80 mL de HCl semiconcentrado se vierten 6,2 g (81,5 mmol) de ácido glicólico. La solución de reacción se calienta a reflujo durante 4 h y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en agua y se basifica con NaOH 2 N. El producto se precipita y se agita durante otra hora más en baño de hielo. El precipitado se filtra con succión y se lava en forma sucesiva con agua y PE. El producto se seca a 40°C. Éste contiene todavía el 40% de 4-nitro-*o*-fenilendiamina. Nuevamente se recoge

40 en HCl semiconcentrado y tras agregar 6,5 mL de ácido glicólico (57% en agua) se hierve a reflujo durante 3 h y otras 12 h a 80°C. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se disuelve en agua y se alcaliniza con NaOH 6 N, precipitándose el producto. El precipitado se filtra con succión y se lava en forma sucesiva con agua y PE. El producto se seca a 50°C en una estufa de secado con aire en circulación.

Rendimiento: 6,40 g (81,3 % del teórico)

C₈H₇BN₃O₃ (M = 193,163)

45 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 194 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 194

Valor R_f: 0,13 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.40b 2-clorometil-5-nitro-1*H*-benzoimidazol

50 A una solución de 6,4 g (33,1 mmol) de (5-nitro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-metanol en 100 mL de DCM se agregan lentamente a 10°C 20 mL (275 mmol) de cloruro de tionilo. La reacción se agita durante 1 h a TA y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con DCM, se absorbe, se lava con DCM y éter y se seca en una estufa de secado con aire en circulación a 35°C.

Rendimiento: 7,01 g (100 % del teórico)

55 C₈H₆ClN₃O₃ (M = 211,609)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 212/214 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 212/214

Tiempo de retención HPLC: 4,1 min (método B)

3.40c 5-nitro-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol

- 5 En una solución de 6,00 g (28,4 mmol) de 2-clorometil-5-nitro-1*H*-benzoimidazol en 100 mL de DCM se vierten 9,47 mL (113 mmol) de pirrolidina. La reacción se agita durante toda la noche a TA. La solución de reacción se lava cuatro veces con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.
Rendimiento: 5,50 g (78,8 % del teórico)
C₁₂H₁₄N₄O₂ (M = 246,271)

- 10 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 247 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 247
Valor R_f: 0,22 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

3.40d 2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-5-ilamina

- 15 En una solución de 5,50 g (22,3 mmol) de 5-nitro-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol en 50 mL de MeOH se vierte 1,00 g de níquel Raney. La solución de reacción se agita durante 30 h a 3 bar de H₂ y TA. Después de filtrar, el disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0,2).
Rendimiento: 3,10 g (64,2 % del teórico)
20 C₁₂H₁₆N₄ (M = 216,288)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 217 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 217

3.40e 5-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol

- 25 Se suspenden 3,10 g (14,3 mmol) de 2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol-5-ilamina en 32,2 mL de ácido bromhídrico al 48% y 32,2 mL de agua y la solución se enfría a 0°C. Se agrega gota a gota lentamente una solución 2,5 M de nitrito de sodio (1,68 g en 9,7 mL de agua), de modo que la temperatura interna no supere los 5°C. La reacción se agita durante 10 min a 0°C y luego se agregan gota a gota 3,50 g (24,37 mmol) de CuBr en 11,3 mL de ácido bromhídrico al 48%. La reacción se calienta a 60°C y se agita durante una hora a esta temperatura. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se tritura con isopropanol. El precipitado se absorbe y se lava con isopropanol. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/NH₃ 9:1).
30 Rendimiento: 2,20 g (54,8 % del teórico)
C₁₂H₁₄BrN₃ (M = 280,169)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 280/282 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 280/282

- 35 Tiempo de retención HPLC: 4,47 min (método A)

3.40f 5-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol

- 40 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol (700 mg, 2,50 mmol).
Rendimiento: 200 mg (24,5 % del teórico)
C₁₂H₁₄IN₃ (M = 327,170)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 328 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 328

Tiempo de retención HPLC: 4,55 min (método A)

- 45 3.40g 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol

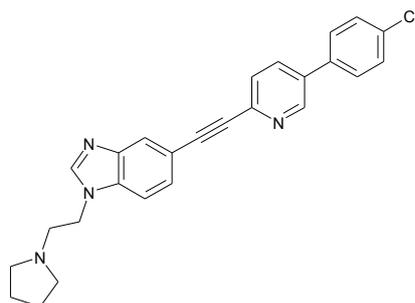
- Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol (200 mg, 0,61 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (131 mg, 0,61 mmol).
50 Rendimiento: 5 mg (2,0 % del teórico)
C₂₅H₂₁ClN₄ (M = 412,926)

Calculado: pico molecular (M-H)⁻: 411/413 Encontrado: pico molecular (M-H)⁻: 411/413

Tiempo de retención HPLC: 3,94 min (método A)

55 **Ejemplo 3.41**

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-benzoimidazol



3.41a 5-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol

5 Se calienta a reflujo una solución de 904 mg (3,18 mmol) de 4-bromo-*N*¹-(2-pirrolidin-1-il-etil)-bencen-1,2-diamina en 5 mL de ácido fórmico durante 1,5 h. Se alcaliniza con solución semisaturada de NaHCO₃ y se extrae en cada caso dos veces con 70 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 750 mg (80,2 % del teórico)

C₁₃H₁₆BrN₃ (M = 294,197)

10 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 294/296 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 294/296
Tiempo de retención HPLC: 3,78 min (método A)

3.41b 5-yodo-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol

15 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol (750 mg, 2,55 mmol).

Rendimiento: 680 mg (78,2 % del teórico)

C₁₃H₁₆IN₃ (M = 341,197)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 342 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 342
Tiempo de retención HPLC: 4,04 min (método A)

3.41c 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol

25 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-1-(2-(pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol (150 mg, 0,44 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (94 mg, 0,44 mmol).

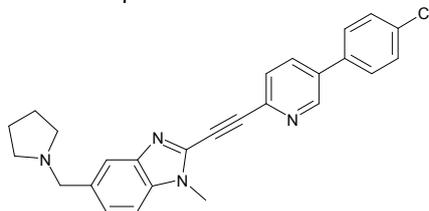
Rendimiento: 26 mg (13,7 % del teórico)

C₂₆H₂₃ClN₄ (M = 426,953)

30 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429
Tiempo de retención HPLC: 6,51 min (método A)

Ejemplo 3.42

2-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol



3.42a Metil-(2-nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amina

35 En una solución de 4,70 g (26,1 mmol) de 4-metilamino-3-nitro-benzaldehído en 100 mL de THF se vierten 5,55 g (78,0 mmol) de pirrolidina y la mezcla de reacción se acidifica con ácido acético glacial. Se agregan 6,36 g (30,0 mmol) de NaBH(OAc)₃ y la mezcla de reacción se seca a TA durante toda la noche. La mezcla se mezcla con solución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con 200 mL de solución semisaturada de NaHCO₃ y se secan sobre MgSO₄. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH 9:1).

Rendimiento: 2,00 g (32,6 % del teórico)

C₁₂H₁₇BN₃O₂ (M = 235,288)

45 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 236 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 236
Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

3.42b *N*¹-metil-4-pirrolidin-1-ilmetil-bencen-1,2-diamina

A una solución de 1,00 g (4,25 mmol) de metil-(2-nitro-4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-amina en 60 mL de EtOAc se agregan a TA 4,85 g (21,5 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) y 4,45 g (53,0 mmol) de NaHCO₃. La reacción se calienta durante 2 h a reflujo y luego se diluye con 100 mL de solución 1 M de KHSO₄ y un poco de agua. La mezcla se filtra. La fase acuosa se mezcla con K₂CO₃ y se extrae en cada caso dos veces con 80 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 850 mg (97,4 % del teórico)

C₁₂H₁₉N₃ (M = 205,305)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 206 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 206
Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.42c 1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol

Se calienta a reflujo una solución de 850 mg (4,14 mmol) de *N*¹-metil-4-pirrolidin-1-ilmetil-bencen-1,2-diamina en 4 mL de ácido fórmico durante 1,5 h. Se alcaliniza con 250 mL de solución semisaturada de NaHCO₃ y se extrae en cada caso dos veces con 70 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 650 mg (72,9 % del teórico)

C₁₃H₁₇N₃ (M = 215,301)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 216 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 216
Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.42d 2-yodo-1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol

En una solución enfriada a -75°C de 250 mg (1,16 mmol) de 1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol en 8 mL de THF se vierten 0,80 mL (1,28 mmol) de solución 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano. La mezcla de reacción se agita durante 10 min a esta temperatura y luego se agregan 288 mg (1,28 mmol) de *N*-yodosuccinimida en 5 mL de THF. El baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Se añaden 12 mL de HCl 0,1 M y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).

Rendimiento: 140 mg (22,2 % del teórico)

C₁₃H₁₆IN₃ (M = 341,197)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 342 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 342
Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 3,89 min (método A)

3.42e 2-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 2-yodo-1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-benzoimidazol (100 mg, 0,29 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (68 mg, 0,32 mmol).

Rendimiento: 9 mg (7,2 % del teórico)

C₂₆H₂₃ClN₄ (M = 426,953)

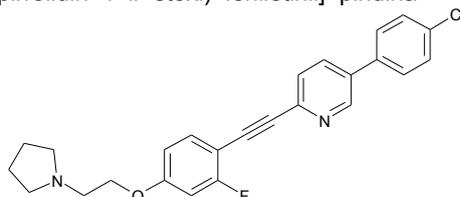
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429

Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 6,69 min (método A)

Ejemplo 3.43

5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(3-fluoro-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina



3.43a 1-[2-(3-fluoro-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 13,6 g (57,0 mmol) de 3-fluoro-4-yodo-fenol y 9,69 g (57,0 mmol) de clorhidrato de *N*-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 17,1 g (89,6 % del teórico)

$C_{12}H_{15}FINO$ (M = 335,162)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 336 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 336
 Valor R_f: 0,57 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5).

5 3.43b 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(3-fluoro-4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina (500 mg, 0,75 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (159 mg, 0,75 mmol).

Rendimiento: 48 mg (15,4 % del teórico)

10 $C_{25}H_{22}ClFN_2O$ (M = 420,918)

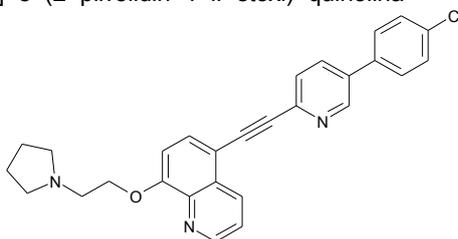
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 421/423 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 421/423

Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 7,74 min (método A)

15 **Ejemplo 3.44**

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-quinolina



3.44a 5-yodo-8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-quinolina

20 Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 700 mg (2,58 mmol) de 5-yodo-quinolin-8-ol y 450 mg (2,59 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 829 mg (87,2 % del teórico)

$C_{15}H_{17}IN_2O$ (M = 368,220)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 369 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 369

25 Tiempo de retención HPLC: 5,56 min (método B)

3.44b 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-quinolina

30 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-8-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-quinolina (200 mg, 0,54 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (116 mg, 0,54 mmol).

Rendimiento: 23 mg (9,4 % del teórico)

$C_{28}H_{24}ClN_3O$ (M = 453,976)

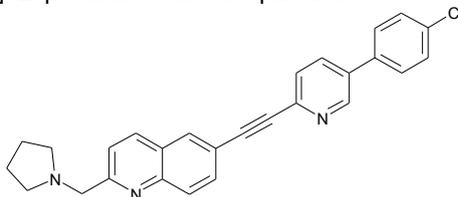
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 454/456 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 454/456

Tiempo de retención HPLC: 7,40 min (método A)

35

Ejemplo 3.45

6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina



3.45a 6-bromo-2-bromometil-quinolina

40

En una solución de 10,0 g (45,0 mmol) de 6-bromo-2-metil-quinolina en 60 mL de tetracloruro de carbono se vierten en forma sucesiva 148 mg (1,00 mmol) de α,α -azoisobutironitrilo y 8,01 g (45,0 mmol) de N-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se calienta durante 8 h a reflujo. Se filtra y el filtrado se lava dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el solvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 4:1).

45 Rendimiento: 5,10 g (37,7 % del teórico)

$C_{10}H_7Br_2N$ (M = 300,982)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 300/302/304

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 300/302/304

Tiempo de retención HPLC: 5,75 min (método B)

3.45b 6-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina

5 En una solución de 1,40 mL (16,8 mmol) de pirrolidina y 6,34 g (45,9 mmol) de K_2CO_3 en 50 mL de acetonitrilo se vierten 4,60 g (15,28 mmol) de 6-bromo-2-bromometil-quinolina. La reacción se agita durante toda la noche a TA y luego se eliminan las sales inorgánicas por filtración. La fase orgánica se lava con agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimina al vacío.
Rendimiento: 4,45 g (100 % del teórico)
 $C_{14}H_{15}BrN_2$ (M = 291,193)

10 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 291/293 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 291/293
Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

3.45c 6-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina

15 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 6-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina (500 mg, 1,72 mmol).
Rendimiento: 400 mg (59,9 % del teórico)
 $C_{14}H_{15}IN_2$ (M = 338,193)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 339 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 339
Tiempo de retención HPLC: 5,16 min (método A)

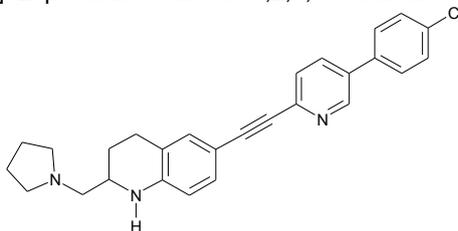
3.45d 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina

25 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 6-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina (151 mg, 0,45 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (80 mg, 0,37 mmol).
Rendimiento: 18 mg (11,4 % del teórico)
 $C_{27}H_{22}ClN_3$ (M = 423,949)

30 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 424/426 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 424/426
Tiempo de retención HPLC: 4,78 min (método B)

Ejemplo 3.46

6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



35 3.46a 6-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

40 En una atmósfera de argón se agregan a una solución de 500 mg (1,72 mmol) de 6-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina (véase el punto 3.45b) en 10 mL de ácido acético a temperatura ambiente 0,69 mL (6,87 mmol) de complejo de borano-piridina. La mezcla se agita durante 7 h a TA, se mezcla nuevamente con 0,35 mL (3,46 mmol) de complejo de borano-piridina y se agita durante otra hora más a TA. Se enfría a 0°C y la solución se basicifica con solución de NaOH al 8 %. La fase acuosa se extrae con EtOAc y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge con agua y se acidifica con HCl al 12%. La fase acuosa se extrae con EtOAc y luego se alcaliniza con solución de NaOH al 20% enfriando con hielo. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimina al vacío.

45 Rendimiento: 420 mg (82,9 % del teórico)
 $C_{14}H_{19}BrN_2$ (M = 295,25)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297
Tiempo de retención HPLC: 5,01 min (método B)

50 3.46b 6-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

55 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 6-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (280 mg, 0,95 mmol).
Rendimiento: 260 mg (80,1 % del teórico)
 $C_{14}H_{19}IN_2$ (M = 342,225)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 343 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 343
 Tiempo de retención HPLC: 5,34 min (método A)

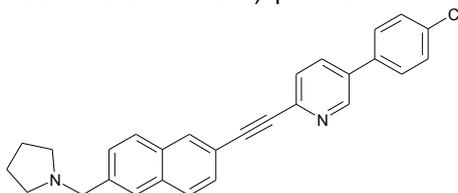
3.46c 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 6-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (260 mg, 0,76 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (162 mg, 0,76 mmol).
 Rendimiento: 72 mg (22,1 % del teórico)
 $C_{27}H_{26}ClN_3$ (M = 427,981)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 428 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 428
 Tiempo de retención HPLC: 4,66 min (método B)

Ejemplo 3.47

5-(4-cloro-fenil)-2-(6-pirrolidin-1-ilmetil-naftalen-2-iletinil)-piridina



3.47a (6-yodo-naftalen-2-il)-metanol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de (6-bromo-naftalen-2-il)-metanol (500 mg, 2,11 mmol).
 Rendimiento: 450 mg (75,1 % del teórico)
 $C_{11}H_9IO$ (M = 284,10)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284
 Tiempo de retención HPLC: 8,30 min (método A)

3.47b {6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-naftalen-2-il}-metanol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (6-yodo-naftalen-2-il)-metanol (450 mg, 1,58 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (342 mg, 1,60 mmol).
 Rendimiento: 250 mg (42,8 % del teórico)
 $C_{24}H_{16}ClNO$ (M = 369,85)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 370/372 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 370/372
 Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, DCM/MeOH 19:1)

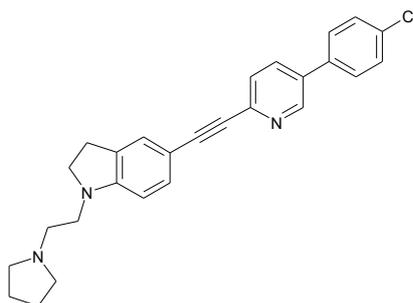
3.47c 5-(4-cloro-fenil)-2-(6-pirrolidin-1-ilmetil-naftalen-2-iletinil)-piridina

A una solución de 148 mg (0,40 mmol) de {6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-naftalen-2-il}-metanol en 5 mL de DCM se agregan 58 µL (0,80 mmol) de cloruro de tionilo a 0°C. La solución se calienta hasta TA y se agita durante 1 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluye con 30 mL de DCM, se mezcla con agua helada, se alcaliniza con solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Al filtrado se agregan 0,10 mL (1,20 mmol) de pirrolidina, se agita durante 2 h a temperatura ambiente y durante 1 h a 40°C. El disolvente se elimina al vacío y la purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH/NH₃ 5:1:0,1).
 Rendimiento: 40 mg (23,6 % del teórico)
 $C_{28}H_{23}ClN_2$ (M = 422,96)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 423/425 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 423/425
 Valor R_f: 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0,1)

Ejemplo 3.48

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol



3.48a 5-bromo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol

En una atmósfera de nitrógeno se agregan a una solución de 722 mg (4,16 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 1,19 ml (6,93 mmol) de etildiisopropilamina en 10 mL de DMF 700 mg (3,46 mmol) de 5-bromoindolina. La solución de reacción se agita durante 21 h a TA y se mezcla nuevamente con clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina. La solución de reacción se calienta a 70°C y se agita durante 4 h a esta temperatura. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se recoge en 50 mL de solución semisaturada de NaCl y 50 mL de EtOAc. La fase acuosa se extrae dos veces con 50 mL de DCM, los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 226 mg (22,1 % del teórico)

C₁₄H₁₉BrN₂ (M = 295,225)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297

Tiempo de retención HPLC: 5,93 min (método A)

3.48b 5-yodo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (226 mg, 0,77 mmol).

Rendimiento: 142 mg (54,2 % del teórico)

C₁₄H₁₉IN₂ (M = 342,225)

Tiempo de retención HPLC: 6,10 min (método A)

3.48c 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol (142 mg, 0,42 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (89 mg, 0,42 mmol).

Rendimiento: 39 mg (22,1 % del teórico)

C₂₇H₂₆ClN₃ (M = 427,981)

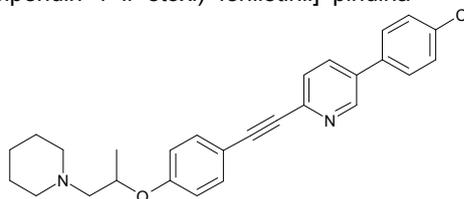
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430

Valor R_f: 0,55 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Tiempo de retención HPLC: 7,98 min (método A)

Ejemplo 3.49

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-metil-2-piperidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



3.49a 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-propil]-piperidina

En una solución de 1,00 g (6,98 mmol) de 1-piperidin-1-il-propan-2-ol en 20 mL de DCM se vierten en forma sucesiva 1,54 g (7,00 mmol) de yodobenceno y 2,75 g (10,5 mmol) de trifetilfosfina. Se agregan gota a gota 2,19 mL (10,5 mmol, 95%) de éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico a TA y la reacción se agita durante 2 h a TA. Se diluye con agua, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre MgSO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1). El residuo oleoso se tritura con éter diisopropílico, se filtra del residuo insoluble y el filtrado se evapora al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 500 mg (20,7 % del teórico)

C₁₄H₂₀INO (M = 345,226)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 346

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 346

Valor R_f: 0,32 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

3.49b 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1-metil-2-piperidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

5 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-propil]-piperidina (173 mg, 0,50 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (107 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 80 mg (37,1 % del teórico)

C₂₇H₂₇ClN₂O (M = 430,982)

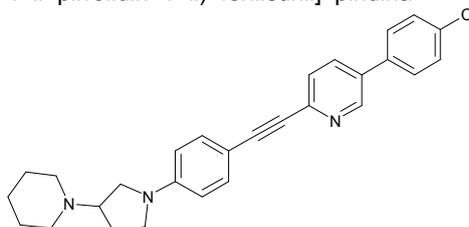
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433

10 Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH 9:1)

Tiempo de retención HPLC: 5,03 min (método A)

Ejemplo 3.50

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-piperidin-1-il-pirrolidin-1-il)-feniletinil]-piridina



15 3.50a 1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-piperidina

En una solución de 4,94 mL (50,0 mmol) de piperidina y 8,03 mL (50,0 mmol) de N-bencilpirrolidinona en 200 mL de THF se vierten 12,7 g (60,0 mmol) de NaBH(OAc)₃ y 2,3 mL de ácido acético. La reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcla con 200 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se extrae en cada caso dos veces con 200 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0,2).

Rendimiento: 5,50 g (45,0 % del teórico)

C₁₆H₂₄N₂ (M = 244,383)

25 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 245 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 245

Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.50b 1-pirrolidin-3-il-piperidina

30 En una solución de 5,50 g (22,5 mmol) de 1-(1-bencil-pirrolidin-3-il)-piperidina en 200 ml de MeOH se vierten 550 mg de Pd/C 10%. La solución de reacción se agita durante 5 h a TA y 3 bar de H₂. Se agregan 550 mg de hidróxido de paladio y la reacción se agita durante otras 6 h a TA y 3 bar de H₂. Se filtra con succión el catalizador y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 900 mg (86,5 % del teórico)

35 C₉H₁₈N₂ (M = 154,257)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 155 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 155

Valor R_f: 0,05 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 8:2:0,2)

40 3.50c 1-[1-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-3-il]-piperidina

Se colocan 283 mg (1,00 mmol) de 4-bromo-yodobenceno, 10 mg (0,05 mmol) de CuI, 124 mg (2,00 mmol) de etilenglicol y 424 mg (2,00 mmol) de fosfato de potasio en un recipiente de reacción que se evacua varias veces y se enjuaga con argón. Luego se agregan 154 mg (1,00 mmol) de 1-pirrolidin-3-il-piperidina en 1 mL de isopropanol y la reacción se agita durante 15 h a 80°C. La solución de reacción se diluye con EtOAc y se extrae dos veces con solución de amoníaco 5%. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 230 mg (74,4 % del teórico)

C₁₅H₂₁BrN₂ (M = 309,252)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 309/311 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 309/311

Valor R_f: 0,73 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

50 3.50d 1-[1-(4-yodo-fenil)-pirrolidin-3-il]-piperidina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[1-(4-bromo-fenil)-pirrolidin-3-il]-piperidina (200 mg, 0,65 mmol).

55 Rendimiento: 120 mg (52,1 % del teórico)

C₁₅H₂₁I N₂ (M = 356,252)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 357 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 357
 Tiempo de retención HPLC: 6,13 min (método A)

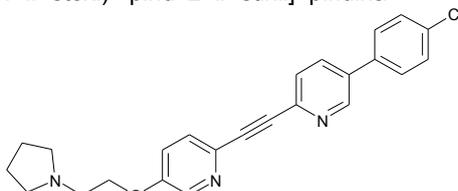
3.50e 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-piperidin-1-il-pirrolidin-1-il)-feniletinil]-piridina

5 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[1-(4-yodo-fenil)-pirrolidin-3-il]-piperidina (120 mg, 0,34 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (73 mg, 0,34 mmol).
 Rendimiento: 75 mg (50,4 % del teórico)
 $C_{28}H_{28}ClN_3$ (M = 442,008)

10 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444
 Valor R_f: 0,30 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)
 Tiempo de retención HPLC: 4,94 min (método B)

Ejemplo 3.51

15 5-(4-cloro-fenil)-2-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-2-il-etinil]-piridina



3.51a 2-bromo-5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridina

20 Análogamente al Ejemplo 3.1e (mezcla 1:1 de acetona:acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 3,90 g (22,4 mmol) de 6-bromo-piridin-3-ol y 4,25 g (25,0 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.
 Rendimiento: 4,70 g (69,3 % del teórico)
 $C_{11}H_{15}BrN_2O$ (M = 271,159)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 271/273 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 271/273
 Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

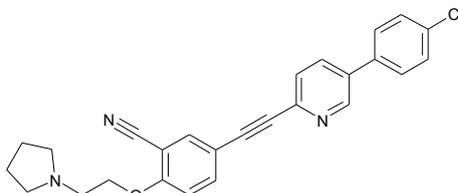
25 3.51b 5-(4-cloro-fenil)-2-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-2-il-etinil]-piridina

30 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 2-bromo-5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-piridina (271 mg, 0,50 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (106 mg, 0,50 mmol).
 Rendimiento: 22 mg (10,9 % del teórico)
 $C_{24}H_{22}ClN_3O$ (M = 403,915)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406
 Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 3.52

35 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo



40 3.52a 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 2,00 g (10,1 mmol) de 5-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo y 2,00 g (11,8 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.
 Rendimiento: 1,32 g (44,3 % del teórico)
 $C_{13}H_{15}BrN_2O$ (M = 295,181)

45 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 295/297
 Tiempo de retención HPLC: 4,91 min (método A)

3.52b 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo (350 mg, 1,19 mmol).

Rendimiento: 324 mg (79,8 % del teórico)

$C_{13}H_{15}N_2O$ (M = 342,182)

- 5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 343 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 343
Tiempo de retención HPLC: 5,14 min (método A)

3.52c 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo

- 10 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzonitrilo (300 mg, 0,88 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (206 mg, 0,97 mmol).

Rendimiento: 76 mg (20,3 % del teórico)

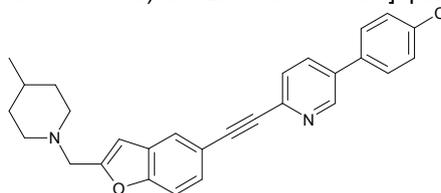
$C_{26}H_{22}ClN_3O$ (M = 427,938)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430

- 15 Tiempo de retención HPLC: 7,31 min (método A)

Ejemplo 3.53

5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-benzofuran-5-iletinil]-piridina



- 20 3.53a Éster etílico del ácido 5-bromo-benzofuran-2-carboxílico

En una solución de 4,02 g (20,0 mmol) de 5-bromo-salicilaldehído y 2,26 mL (20,0 mmol, 98%) de éster bromacético en 50 mL de DMF se vierten 13,8 g (100 mmol) de Na_2CO_3 . La mezcla de reacción se calienta a 80°C y se agita durante 2 h a esta temperatura. Se diluye con 200 mL de agua, la fase acuosa se extrae en cada caso tres veces con 100 mL de éter *terc*-butilmetílico y los extractos orgánicos combinados se lavan en cada caso dos veces con 50 mL de agua. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra sobre carbón activado y el disolvente se elimina al vacío.

- 25 Rendimiento: 3,80 g (70,6 % del teórico)

$C_{11}H_9BrO_3$ (M = 269,097)

- 30 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 269/271 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 269/271

Valor R_f: 0,75 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

3.53b (5-bromo-benzofuran-2-il)-metanol

- 35 A una solución de 3,70 g (13,8 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromo-benzofuran-2-carboxílico en 50 mL de THF se agregan lentamente gota a gota a -5°C 7,0 mL (7,00 mmol) de solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF. La solución de reacción se calienta hasta TA y luego se vuelve a enfriar a 10°C. Se agregan gota a gota otros 0,7 mL (0,70 mmol) de solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en THF y la reacción se agita durante 1 h a TA. En la mezcla de reacción se vierten en forma sucesiva 1,0 mL de agua, 1,0 mL de NaOH al 15% y finalmente 3,0 mL de agua y se filtra del precipitado insoluble. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se filtra sobre carbón activado y el disolvente se elimina al vacío.

- 40 Rendimiento: 2,10 g (67,3 % del teórico)

$C_9H_7BrO_2$ (M = 227,059)

Calculado: pico molecular (M)⁺: 226/228 Encontrado: pico molecular (M)⁺: 226/228

- 45 Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

3.53c (5-yodo-benzofuran-2-il)-metanol

- 50 Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de (5-bromo-benzofuran-2-il)-metanol (2,10 g, 9,25 mmol).

Rendimiento: 2,53 g (100 % del teórico)

$C_9H_7IO_2$ (M = 274,059)

Calculado: pico molecular (M)⁺: 274 Encontrado: pico molecular (M)⁺: 274

- 55 Valor R_f: 0,26 (gel de sílice, PE/EtOAc 8:2)

3.53d {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-benzofuran-2-il}-metanol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (5-yodo-benzofuran-2-il)-metanol (685 mg, 2,50 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (534 mg, 2,50 mmol).

Rendimiento: 400 mg (44,5 % del teórico)

$C_{22}H_{14}ClNO_2$ (M = 359,815)

- 5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 360/362 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 360/362
Valor R_f: 0,58 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.53e 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-benzofuran-5-iletinil]-piridina

- 10 En una solución de 100 mg (0,28 mmol) de {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-benzofuran-2-il}-metanol y 69 µL (0,50 mmol) de trietilamina en 5 mL de DCM se vierten a 0°C 32 µL (0,40 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la reacción se agita durante 1 h a esta temperatura. Nuevamente se agregan 70 µL (0,89 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la reacción se agita durante toda la noche a TA. Luego se agregan 0,24 mL (2,00 mmol) de 4-metilpiperidina y la reacción se agita durante 2 horas a TA. La solución de reacción se diluye con agua y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/metanol 9:1).

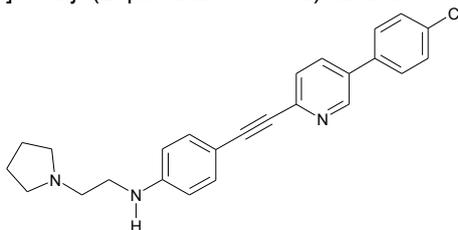
- 15 Rendimiento: 10 mg (8,1 % del teórico)

$C_{28}H_{25}ClN_2O$ (M = 440,977)

- 20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 441/443 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 441/443
Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH 9:1)

Ejemplo 3.54

{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



- 25 3.54a 2-cloro-N-(4-yodo-fenil)-acetamida

A una solución de 5,00 g (22,83 mmol) de 4-yodo-fenilamina y 7,0 mL (50,2 mmol) de trietilamina en 100 mL de DCM se agregan a 0°C 2,0 mL (25,1 mmol) de cloruro de cloroacetilo en 5 mL de DCM. Se retira el baño de hielo y la reacción se agita durante otras 1,5 h a TA. La solución de reacción se diluye con 80 mL de agua y la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con EtOAc, se recoge y se seca al aire.

- 30 Rendimiento: 2,25 g (33,4 % del teórico)

C_8H_7ClINO (M = 295,508)

- 35 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 296/298 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 296/298
Tiempo de retención HPLC: 7,91 min (método A)

3.54b N-(4-yodo-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida

- 40 En una solución de 2,20 g (7,45 mmol) de 2-cloro-N-(4-yodo-fenil)-acetamida en 50 mL de DCM se vierten 1,53 mL (18,6 mmol) de pirrolidina. La solución de reacción se agita a TA durante toda la noche. La mezcla se filtra, el filtrado se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 1,65 g (67,1 % del teórico)

$C_{12}H_{15}IN_2O$ (M = 330,171)

- 45 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 331 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 331
Tiempo de retención HPLC: 5,10 min (método A)

3.54c (4-yodo-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

- 50 En una solución de 500 mg (1,51 mmol) de N-(4-yodo-fenil)-2-pirrolidin-1-il-acetamida en 10 mL de THF se vierten a 0°C 2,25 mL (2,25 mmol) de solución de hidruro de aluminio y litio 1 M y la reacción se agita durante 20 min a esta temperatura. Se agrega EtOAc y luego se mezcla con 85 µL de agua, 85 µL de solución de NaOH al 15% y por último con 256 µL de agua. Se recoge del precipitado y el filtrado se diluye con 50 mL de EtOAc. La fase orgánica se lava con 30 mL de solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

- 55 Rendimiento: 450 mg (94,0 % del teórico)

$C_{12}H_{17}IN_2$ (M = 316,187)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 317 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 317
 Valor R_f: 0,17 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

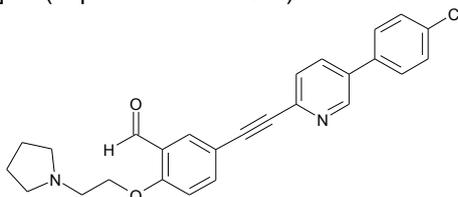
3.54d {4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (4-yodo-fenil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina (450 mg, 1,42 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (450 mg, 2,11 mmol).
 Rendimiento: 98 mg (17,1 % del teórico)
 C₂₅H₂₄ClN₃ (M = 401,943)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 402/404 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 402/404
 Tiempo de retención HPLC: 7,08 min (método A)

Ejemplo 3.55

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído



3.55a 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído

Análogamente al Ejemplo 3.1e (acetonitrilo en vez de DMF) se obtiene el producto a partir de 8,93 g (36,0 mmol) de 2-hidroxi-5-yodo-benzaldehído y 7,14 g (42,0 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina.

Rendimiento: 4,80 g (38,6 % del teórico)
 C₁₃H₁₆INO₂ (M = 345,182)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 346 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 346
 Tiempo de retención HPLC: 5,27 min (método A)

3.55b 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído

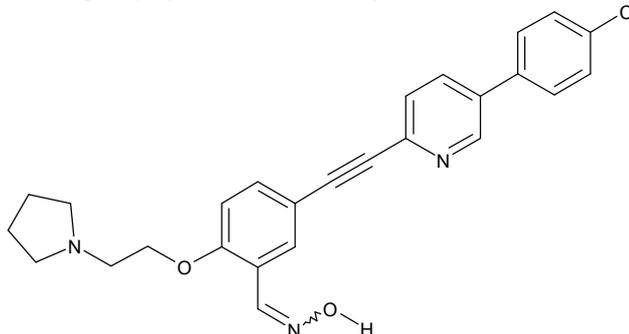
Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído (1,50 g, 4,35 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (214 mg, 5,00 mmol).

Rendimiento: 320 mg (17,1 % del teórico)
 C₂₆H₂₃ClN₂O₂ (M = 430,938)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433
 Tiempo de retención HPLC: 7,31 min (método A)

Ejemplo 3.56

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído-oxima



En una solución de 200 mg (0,35 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído (Ejemplo 3.55b) en 2 mL de una mezcla 1:1 de acetonitrilo y MeOH se vierten 27 mg (0,38 mmol) de hidroxilamina y 53 μL (0,38 mmol) de trietilamina. La solución de reacción se calienta a 85°C. Después de una transformación completa se diluye con agua y solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por HPLC-MS.

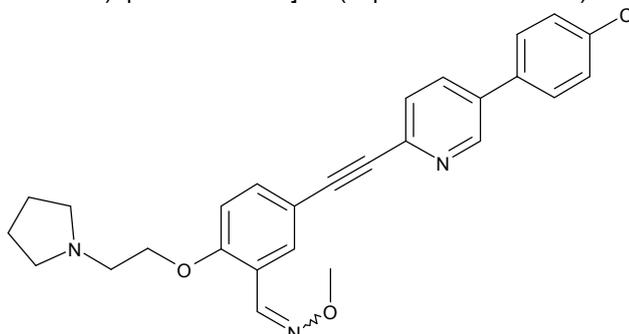
Rendimiento: 5 mg (3,2 % del teórico)
 C₂₆H₂₄ClN₃O₂ (M = 445,953)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 446/448 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 446/448

Tiempo de retención HPLC: 5,25 min (método A)

Ejemplo 3.57

O-metil-oxima del 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído



5

Análogamente al Ejemplo 3.56a se obtienen 250 mg (0,44 mmol) del producto a partir de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído (Ejemplo 3.55b) y 50 mg (0,60 mmol) de O-metil-hidroxilamina.

10 Rendimiento: 40 mg (20,1 % del teórico)

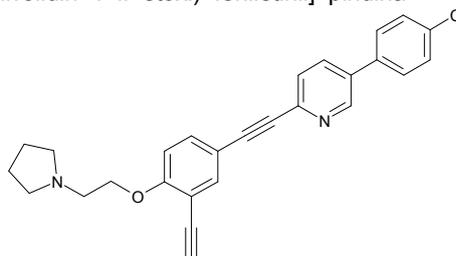
$C_{27}H_{26}ClN_3O_2$ (M = 459,980)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462

Tiempo de retención HPLC: 8,11 min (método A)

15 **Ejemplo 3.58**

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-etinil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



20 En una solución de 300 mg (0,66 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehído (Ejemplo 3.55b) y 183 mg (1,32 mmol) de K_2CO_3 en 9 mL de MeOH se vierten 152 mg (0,79 mmol) de éster dimetilico del ácido (1-diazo-2-oxo-propil)-fosfórico en 2 mL de MeOH. La solución de reacción se agita durante 3 h a TA y se diluye con 20 mL de DCM. La fase orgánica se extrae dos veces con solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por HPLC-MS.

25 Rendimiento: 104 mg (37,0 % del teórico)

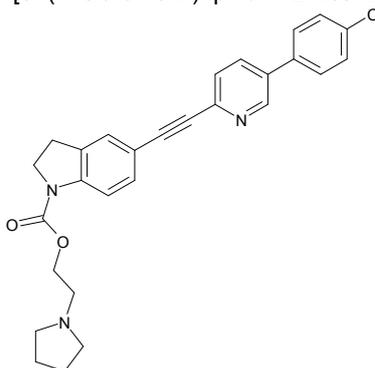
$C_{27}H_{23}ClN_2O$ (M = 426,950)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429

Tiempo de retención HPLC: 7,69 min (método A)

30 **Ejemplo 3.59**

Éster 2-pirrolidin-1-il-etílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico



3.59a Éster 2-pirrolidin-1-il-etílico del ácido 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

A una solución de 868 mg (5,00 mmol) de clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina y 1,70 g (12,2 mmol) de K₂CO₃ en 15 mL de DMF se agrega 1,00 g (4,95 mmol) de 5-bromoindolina. La solución de reacción se agita durante 4 h a 70°C y se agrega nuevamente clorhidrato de N-(2-cloroetil)-pirrolidina. La solución de reacción se agita durante 3 h más a 70°C y luego con 25 mL de agua. La fase acuosa se extrae dos veces con 30 mL de EtOAc. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl, se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: EtOAc/MeOH 9:1 luego EtOAc/MeOH 4:1).

Rendimiento: 687 mg (47,0 % del teórico)

C₁₅H₁₉BrN₂O₂ (M = 339,235)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 339/341 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 339/341

Valor R_f: 0,62 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.59b Éster 2-pirrolidin-1-il-etílico del ácido 5-yodo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir del éster 2-pirrolidin-1-il-etílico del ácido 5-bromo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (700 mg, 2,37 mmol).

Rendimiento: 590 mg (64,4 % del teórico)

C₁₅H₁₉IN₂O₂ (M = 386,235)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 387 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 387

Valor R_f: 0,37 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

3.59c Éster 2-pirrolidin-1-il-etílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de éster 2-pirrolidin-1-il-etílico del ácido 5-yodo-2,3-dihidro-indol-1-carboxílico (120 mg, 0,31 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (80 mg, 0,37 mmol).

Rendimiento: 48 mg (32,8 % del teórico)

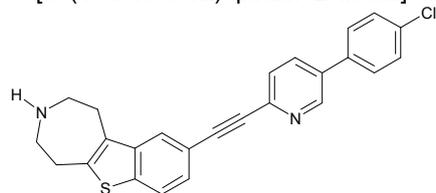
C₂₈H₂₆ClN₃O₂ (M = 471,991)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 472/474 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 472/474

Tiempo de retención HPLC: 7,66 min (método A)

Ejemplo 3.60

3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno



3.60a Éster etílico del ácido 4-bromo-5-oxo-azepan-1-carboxílico

En una solución de 92,7 g (500 mmol) de éster etílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico en 350 mL de cloroformo se vierten 79,9 g (500 mmol) de bromo y la reacción se agita durante toda la noche. La solución de reacción se lava tres veces con solución saturada de NaHCO₃, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 118 g (89,3 % del teórico)

C₉H₁₄BrNO₃ (M = 264,135)

3.60b Éster etílico del ácido 4-(4-bromo-fenilsulfanil)-5-oxo-azepan-1-carboxílico

En una solución de 84,5 g (320 mmol) de éster etílico del ácido 4-bromo-5-oxo-azepan-1-carboxílico y 32,4 g (320 mmol) de trietilamina en 80 mL de cloroformo se vierten durante 45 min 60,5 g (320 mmol) de 4-bromotiofenol en 300 mL de cloroformo, de modo que la temperatura interna no supere los 40°C. La solución de reacción se agita durante 1,5 h a TA. La mezcla de reacción se lava dos veces con solución diluida de amoníaco y dos veces con agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y K₂CO₃ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por varias cromatografías en columna con gel de sílice.

Rendimiento: 44,4 g (37,2 % del teórico)

C₁₅H₁₈BrNO₃S (M = 372,30)

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, cloroformo/acetona 19:1)

3.60c Éster etílico del ácido 3-bromo-5,6,8,9-tetrahidro-10-tia-7-aza-benzo[a]azulen-7-carboxílico

Se calienta una solución de 44,3 g (119 mmol) de éster etílico del ácido 4-(4-bromo-fenilsulfanil)-5-oxo-azepan-1-carboxílico en 443 g de ácido polifosfórico durante 45 min a 80°C y luego se diluye con 1000 mL de agua. La fase acuosa se extrae tres veces con cloroformo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por varias cromatografías en columna con gel de sílice (cloroformo/EtOAc 19:1) y por recristalización en MeOH/acetona.

Rendimiento: 22,4 g (52,8 % del teórico)

C₁₅H₁₆BrNO₂S (M = 354,28)

Punto de fusión: 109°C

3.60d 3-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno

En una solución de 19,0 g (53,5 mmol) de éster etílico del ácido 3-bromo-5,6,8,9-tetrahidro-10-tia-7-aza-benzo[a]azulen-7-carboxílico se vierten 30,0 g (53,5 mmol) de KOH en 700 mL de EtOH. A presión normal se elimina el EtOH por destilación y el residuo se recoge en agua. La solución se acidifica con HCl. Posteriormente se alcaliniza con NaOH y la fase acuosa se extrae cuatro veces con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y K₂CO₃ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por varias cromatografías en columna con gel de sílice.

Rendimiento: 12,6 g (83,0 % del teórico)

C₁₂H₁₂BrNS (M = 282,22)

Punto de fusión: 89°C

3.60e 3-yodo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 3-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno (1,80 g, 6,38 mmol).

Rendimiento: 1,80 g (85,7 % del teórico)

C₁₂H₁₂I₂NS (M = 329,205)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 330 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 330

Tiempo de retención HPLC: 5,45 min (método A)

3.60f 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 3-yodo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno (770 mg, 2,34 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (500 mg, 2,34 mmol).

Rendimiento: 350 mg (36,0 % del teórico)

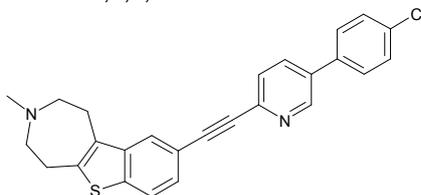
C₂₅H₁₉ClN₂S (M = 414,961)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417

Tiempo de retención HPLC: 7,41 min (método A)

Ejemplo 3.61

3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-7-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno



En una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-10-tia-7-aza-benzo[a]azuleno (véase el punto 3.60f) en 5 mL de acetonitrilo se vierten 0,18 ml (2,41 mmol) de solución de formalina al 37% en agua. Luego se agregan 60 mg (0,96 mmol) de NaBH₃CN y 56 µL (0,96 mmol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche. La solución se mezcla con NaOH 2 M y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por HPLC-MS.

Rendimiento: 3 mg (2,9 % del teórico)

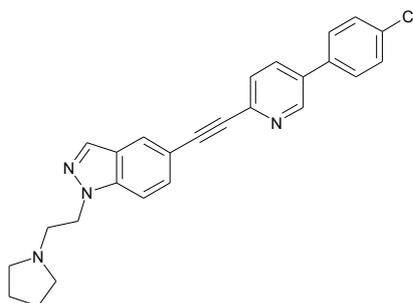
C₂₆H₂₁ClN₂S (M = 428,988)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 429/431 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 429/431

Tiempo de retención HPLC: 4,97 min (método B)

Ejemplo 3.62

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indazol

3.62a 5-nitro-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol y 5-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol

En una solución de 5,00 g (31,0 mmol) de 5-nitroindazol en 100 mL de acetonitrilo se vierten en forma sucesiva 10,5 g (62,0 mmol) de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-pirrolidina y se agregan 12,9 g (93,0 mmol) de K₂CO₃. La solución de reacción se agita durante 2 h a TA y se calienta a reflujo durante otras 5 h. Tras enfriar la solución, se filtra de las sales insolubles y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se recoge en EtOAc y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. Se produce una mezcla 4:1 de 5-nitro-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol y 5-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol. La purificación se realiza por cromatografía de columna en Alox (PE/EtOAc 3:2).

5-nitro-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol

Rendimiento: 4,00 g (49,6 % del teórico)

C₁₃H₁₆N₄O₂ (M = 260,298)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 261 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 261Valor R_f: 0,78 (Alox, PE/EtOAc 1:1)5-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol

Rendimiento: 1,00 g (12,4 % del teórico)

C₁₃H₁₆N₄O₂ (M = 260,298)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 261 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 261Valor R_f: 0,61 (Alox, PE/EtOAc 1:1)3.62b 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol-5-ilamina

En una solución de 3,50 g (13,4 mmol) de 5-nitro-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol en 50 mL de EtOAc se vierten 0,50 g de níquel Raney y la mezcla de reacción se agita a 1,4 bar de H₂ durante 20 h a TA. Después de filtrar, el disolvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

Rendimiento: 2,90 g (93,6 % del teórico)

C₁₃H₁₈N₄ (M = 230,315)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 231 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 2313.62c 5-bromo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol

Se diluye 1,00 g (4,34 mmol) de 1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol-5-ilamina en 9,76 mL de ácido bromhídrico al 48% y 9,76 mL de agua y la solución se enfría a 0°C. Se agrega lentamente gota a gota una solución de nitrito de sodio 2,5 M (300 mg en 1,74 mL de agua). La reacción se agita durante 10 min a 0°C y luego se agrega gota a gota una solución de 935 mg (6,51 mmol) de CuBr en 3,42 mL de ácido bromhídrico al 48%. La reacción se calienta hasta 60°C y se agita durante una hora a esta temperatura. La mezcla se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se descarta y la fase acuosa se alcaliniza con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío.

Rendimiento: 500 mg (39,1 % del teórico)

C₁₃H₁₆BrN₃ (M = 294,197)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 294/296 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 294/296Valor R_f: 0,59 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)3.62d 5-yodo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol (500 mg, 1,70 mmol).

Rendimiento: 230 mg (39,7 % del teórico)

C₁₃H₁₆IN₃ (M = 341,197)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 342 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 342Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, DCM/MeOH 4:1)

3.62e Yodhidrato de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indazol (230 mg, 0,67 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (144 mg, 0,67 mmol).

Rendimiento: 90 mg (24,1 % del teórico)

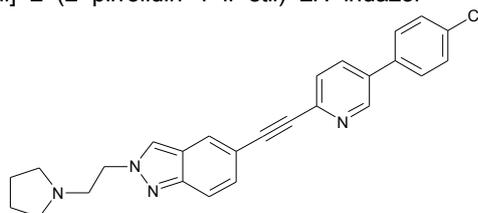
$C_{26}H_{23}ClN_4 \cdot HI$ (M = 554,865)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429

Tiempo de retención HPLC: 4,59 min (método B)

Ejemplo 3.63

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol

3.63a 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol-5-ilamina

Análogo al Ejemplo 3.62b se obtiene el producto a partir de 1,0 g (3,84 mmol) de 5-nitro-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol (véase el punto 3.62a).

Rendimiento: 840 mg (94,9 % del teórico)

$C_{13}H_{18}N_4$ (M = 230,315)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 231 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 231

3.63b 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol

Análogamente al Ejemplo 3.62c se obtiene el producto a partir de 840 mg (3,65 mmol) de 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol-5-ilamina.

Rendimiento: 440 mg (41,0 % del teórico)

$C_{13}H_{16}BrN_3$ (M = 294,197)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 294/296 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 294/296

Tiempo de retención HPLC: 5,04 min (método A)

3.63c 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 5-bromo-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol (440 mg, 1,50 mmol).

Rendimiento: 170 mg (33,3 % del teórico)

$C_{13}H_{16}IN_3$ (M = 341,197)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 342 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 342

Valor R_f: 0,40 (gel de sílice, DCM/MeOH 4:1)

3.63d 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 5-yodo-2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2*H*-indazol (170 mg, 0,50 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (106 mg, 0,50 mmol).

Rendimiento: 100 mg (42,3 % del teórico)

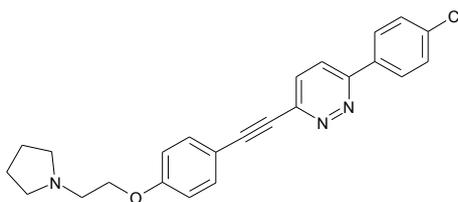
$C_{26}H_{23}ClN_4$ (M = 426,953)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 427/429

Tiempo de retención HPLC: 4,61 min (método B)

Ejemplo 3.64

3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridazina



3.64a 3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-piridazina

En una atmósfera de argón se agrega a una solución de 10,8 g (70,5 mmol) de 3,6-dicloropiridazina, 10 mL (20 mmol) de una solución 2 M de Na_2CO_3 y 600 mg (0,73 mmol) de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ en 150 mL de 1,4-dioxano a 110°C durante 2 h una solución de 11,3 g (70,5 mmol) de ácido 4-clorofenilborónico en 50 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 110°C. Se añaden 100 mL de agua y la fase acuosa se extrae con 100 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina al vacío. Una purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (Cic/EtOAc 4:1).

Rendimiento: 8,00 g (50,4 % del teórico)
 $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$ (M = 225,079)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 225/227/229

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 225/227/229

Tiempo de retención HPLC: 5,20 min (método A)

3.64b 3-(4-cloro-fenil)-6-trimetilsilaniletinil-piridazina

En una atmósfera de argón se vierten en forma sucesiva en una solución de 2,25 g (10,0 mmol) de 3-cloro-6-(4-cloro-fenil)-piridazina en 50 mL de acetonitrilo y 20 mL de THF 3,48 mL (25,0 mmol) de trietilamina y 2,08 mL (15,0 mmol) de etinil-trimetil-silano. Luego se vierten 292 mg (0,40 mmol) de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ y 76 mg (0,40 mmol) de CuI. La solución de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se elimina al vacío y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 1,00 g (34,9 % del teórico)
 $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{Si}$ (M = 286,839)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 287/289

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 287/289

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, DCM)

3.64c 3-(4-cloro-fenil)-6-etinil-piridazina

En una solución de 1,00 g (3,49 mmol) de 3-(4-cloro-fenil)-6-trimetilsilaniletinil-piridazina en 10 mL de DCM se vierten a 0°C 1,10 g (3,49 mmol) de TBAF. Se retira el baño de hielo y la solución de reacción se agita durante 30 min. Se agrega agua y la fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina al vacío. El producto se convierte sin posterior purificación.

Rendimiento: 700 mg (93,5 % del teórico)

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_2$ (M = 214,656)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 215/217

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 215/217

Tiempo de retención HPLC: 5,16 min (método B)

3.64d 3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridazina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina (200 mg, 0,63 mmol) y 3-(4-cloro-fenil)-6-etinil-piridazina (135 mg, 0,63 mmol).

Rendimiento: 15 mg (5,9 % del teórico)

$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}$ (M = 403,915)

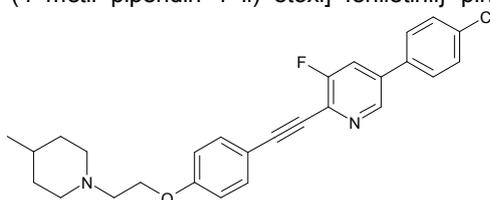
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406

Tiempo de retención HPLC: 5,01 min (método A)

Ejemplo 3.65

5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina



3.65a 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-4-metil-piperidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 5,72 g (26,0 mmol) de 4-yodo-fenol y 4,20 g (26,0 mmol) de 1-(2-cloro-etil)-4-metil-piperidina.

5 Rendimiento: 2,60 g (29,0 % del teórico)
 $C_{14}H_{20}INO$ (M = 345,226)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 346 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 346
 Tiempo de retención HPLC: 5,70 min (método A)

10 3.65b 5-(4-cloro-fenil)-3-nitro-piridin-2-ol

En una solución de 22,1 g (101 mmol) de 5-bromo-3-nitro-piridin-2-ol, 200 mL (400 mmol) de una solución de Na_2CO_3 2 M y 731 mg (1,00 mmol) de Pd(dppf)Cl₂ en 400 mL de acetona y 80 mL de agua se vierten en argón 23,5 g (150 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico. La mezcla de reacción se agita durante 18 h a 60°C. La acetona se elimina al vacío y el residuo se ajusta con 160 mL de ácido cítrico 1 M a pH 7. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc y una vez con MeOH. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con EtOAc.

15 Rendimiento: 9,70 g (22,0 % del teórico)
 $C_{11}H_7ClN_2O_3$ (M = 250,643)

20 Calculado: pico molecular (M-H)⁻: 249/251 Encontrado: pico molecular (M-H)⁻: 249/251
 Tiempo de retención HPLC: 6,83 min (método A)

3.65c 2-bromo-5-(4-cloro-fenil)-3-nitro-piridina

25 En una solución de 9,70 g (38,7 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-3-nitro-piridin-2-ol y 14,5 mmol (45,0 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio en 100 mL de tolueno se vierten 13,2 g (93,0 mmol) de pentóxido de fósforo. La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a 95°C. Tras enfriar, la fase de tolueno se elimina por decantación y el residuo se mezcla dos veces con tolueno y se decanta. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin posterior purificación.

30 Rendimiento: 4,90 g (40,4 % del teórico)
 $C_{11}H_6BrClN_2O_2$ (M = 313,540)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 313/315/317 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 313/315/317
 Tiempo de retención HPLC: 6,01 min (método B)

35

3.65d 2-bromo-5-(4-cloro-fenil)-piridin-3-ilamina

Se calienta a reflujo una solución de 5,60 g (17,9 mmol) de 2-bromo-5-(4-cloro-fenil)-3-nitro-piridina, 20,3 g (90,0 mmol) de cloruro de estaño (II) y 18,9 g (225 mmol) de NaHCO₃ en 300 mL de EtOAc durante 30 h. Después de filtrar, el disolvente se elimina al vacío. El residuo se tritura con DCM y después de filtrar se seca el residuo de filtración al aire.

40 Rendimiento: 3,50 g (69,1 % del teórico)
 $C_{11}H_8BrClN_2$ (M = 283,557)

45 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 283/285/287 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 283/285/287
 Tiempo de retención HPLC: 5,45 min (método B)

3.65e 2-bromo-5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-piridina

50 A una solución de 1,00 g (3,53 mmol) de 2-bromo-5-(4-cloro-fenil)-piridin-3-ilamina en 2 ml de agua y 2,04 mL de HCl concentrado se agregan gota a gota a -5°C 243 mg (3,53 mmol) de nitrito de sodio en 0,5 mL de agua. Luego se agregan a 0°C 1,56 mL (10,6 mmol) de ácido hexafluorofosfórico al 60% en agua y la reacción se agita durante otra hora más a 0°C. La sal de diazonio se recoge, se lava con agua fría, isopropanol y éter y se seca en un secador a temperatura ambiente y 7 mbar durante toda la noche. Luego se aplica por partes a 90°C en 50 mL de PE (punto de ebullición 100-140°C). Después de enfriar la solución de reacción, la mezcla se alcaliniza con solución saturada de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica se lava en forma sucesiva con solución saturada de Na₂CO₃ y agua. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (PE).

55 Rendimiento: 460 mg (45,5 % del teórico)
 $C_{11}H_6BrClFN$ (M = 286,533)

60 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 286/288/290 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 286/288/290
 Tiempo de retención HPLC: 6,24 min (método B)

3.65f 5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-2-trimetilsilaniletinil-piridina

Análogamente al Ejemplo 3.64b se obtiene el producto a partir de 460 mg (1,61 mmol) de 2-bromo-5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-piridina y 0,33 mL (2,41 mmol) de etinil-trimetil-silano.

Rendimiento: 490 mg (100 % del teórico)

5 $C_{16}H_{15}ClFNSi$ (M = 303,842)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 304/306 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 304/306

3.65g 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-3-fluoro-piridina

10 Análogamente al Ejemplo 3.64c se obtiene el producto a partir de 490 mg (1,61 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-2-trimetilsilaniletinil-piridina.

Rendimiento: 300 mg (57,4 % del teórico)

$C_{13}H_7ClFN$ (M = 231,659)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 232/234 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 232/234

15

3.65h 5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-4-metil-piperidina (164 mg, 0,48 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-3-fluoro-piridina (110 mg, 0,48 mmol).

20 Rendimiento: 14 mg (6,6 % del teórico)

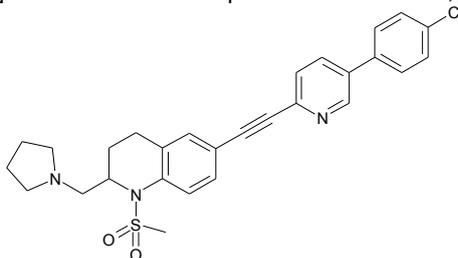
$C_{27}H_{26}ClFN_2O$ (M = 448,972)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 449/451 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 449/451

Tiempo de retención HPLC: 5,16 min (método B)

25 Ejemplo 3.66

6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-metansulfonil-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina



30 En una solución de 200 mg (0,47 mmol) de 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (véase el punto Ejemplo 3.46) en 5 mL de DCM se vierten en forma sucesiva a 0°C 0,13 mL (0,93 mmol) de trietilamina y 36 µL (0,47 mmol) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se calienta hasta TA y se agita otra hora más a esta temperatura. Nuevamente se agregan 36 µL (0,47 mmol) de cloruro de metansulfonilo y se agita durante otra hora más a TA. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae hasta agotar con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC-MS.

35 Rendimiento: 9 mg (3,8 % del teórico)

$C_{28}H_{28}ClN_3O_2S$ (M = 506,071)

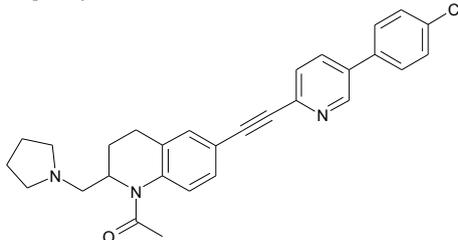
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 506/508 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 506/508

Tiempo de retención HPLC: 5,26 min (columna del método A; isocrático: 30% de acetonitrilo)

40

Ejemplo 3.67

1-[6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il]-etanona



45 En una solución de 220 mg (0,51 mmol) de 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (véase el punto Ejemplo 3.46) en 5 mL de DCM se vierten 74 µL (0,77 mmol) de acetanhídrido y la mezcla se agita durante 2 h a TA. Se agregan otros 0,37 mL (3,85 mmol) de acetanhídrido y la reacción se agita

durante 4 días más a TA. El disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC-MS.

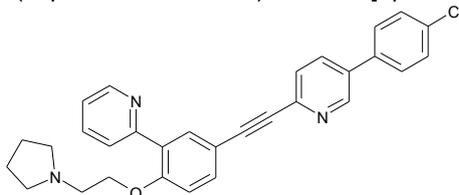
Rendimiento: 105 mg (43,5 % del teórico)

$C_{29}H_{28}ClN_3O$ (M = 470,019)

- 5 Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 470/472 Encontrado: pico molecular $(M+H)^+$: 470/472
Tiempo de retención HPLC: 7,08 min (método A)

Ejemplo 3.68

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-piridin-2-il-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



10

En una solución de 115 mg (0,24 mmol) de 2-[3-bromo-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina (véase el punto Ejemplo 3.7), 0,5 mL (1,00 mmol) de una solución 2 M de Na_2CO_3 y 15 mg (0,24 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio en 1 mL de 1,4-dioxano y 0,3 mL de metanol 30 mg (0,24 mmol) de ácido piridin-3-borónico. La mezcla de reacción se calienta durante 6 h a reflujo. Después de filtrar, el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM luego DCM/MeOH/ NH_3 1:1:0,1).

15

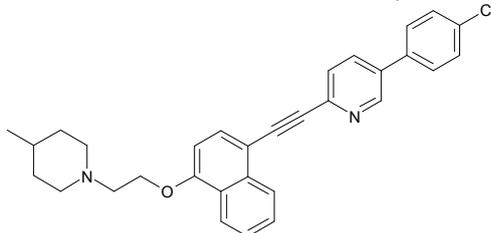
Rendimiento: 1,8 mg (1,6 % del teórico)

$C_{30}H_{26}ClN_3O$ (M = 480,01)

- 20 Calculado: pico molecular $(M-H)^-$: 480/482 Encontrado: pico molecular $(M-H)^-$: 480/482
Tiempo de retención HPLC: 6,50 min (método A)

Ejemplo 3.69

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-naftil-1-iletinil]-piridina



25

3.69a 1-[2-(4-bromo-naftil-1-iloxi)-etil]-4-metil-piperidina

Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,0 g (5,35 mmol) de 4-bromo-naftil-1-ol y 323 mg (2,00 mmol) de 1-(2-cloro-etil)-4-metil-piperidina.

30

Rendimiento: 530 mg (97,0 % del teórico)

$C_{18}H_{22}BrNO$ (M = 348,286)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 348/350 Encontrado: pico molecular $(M+H)^+$: 348/350

Tiempo de retención HPLC: 7,10 min (método A)

- 35 3.69b 1-[2-(4-yodo-naftil-1-iloxi)-etil]-4-metil-piperidina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[2-(4-bromo-naftil-1-iloxi)-etil]-4-metil-piperidina (530 mg, 1,52 mmol).

40

Rendimiento: 500 mg (83,1 % del teórico)

$C_{18}H_{22}INO$ (M = 395,287)

Calculado: pico molecular $(M+H)^+$: 396 Encontrado: pico molecular $(M+H)^+$: 396

Tiempo de retención HPLC: 6,74 min (método A)

- 45 3.69c 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-naftil-1-iletinil]-piridina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-naftil-1-iloxi)-etil]-4-metil-piperidina (277 mg, 0,70 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (150 mg, 0,70 mmol).

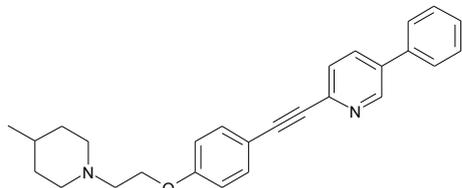
Rendimiento: 66 mg (19,6 % del teórico)

$C_{31}H_{29}ClN_2O$ (M = 481,043)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 481/483 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 481/483
 Valor R_f: 0,60 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

Ejemplo 3.70

5 2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-5-fenil-piridina



3.70a 5-bromo-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina

10 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-4-metil-piperidina (345 mg, 1,00 mmol) y 5-bromo-2-etinil-piridina (83 mg, 0,39 mmol).
 Rendimiento: 100 mg (25,0 % del teórico)
 C₂₁H₂₃BrN₂O (M = 399,334)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 399/401 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 399/401
 Valor R_f: 0,83 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

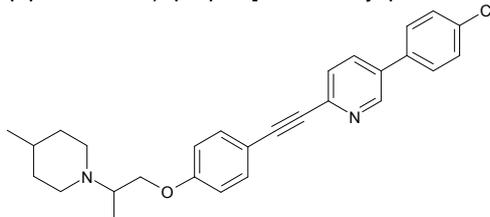
15 3.70.b 2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-5-fenil-piridina

20 En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 100 mg (0,25 mmol) de 5-bromo-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina, 0,25 mL (0,50 mmol) de una solución 2 M de Na₂CO₃ y 4 mg (0,01 mmol) de Pd(dppf)Cl₂ en 5 mL de 1,4-dioxano y 2 mL de MeOH 30 mg (0,25 mmol) de ácido fenilborónico. La mezcla de reacción se agita durante 3 días a 90°C. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y la fase orgánica se lava con 40 mL de agua y luego con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La purificación se realiza por medio de HPLC-MS y por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente: DCM/MeOH/NH₃ 95:5:0,5 luego DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).
 25 Rendimiento: 27 mg (27,2 % del teórico)
 C₂₇H₂₈N₂O (M = 396,537)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 397 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 397
 Tiempo de retención HPLC: 7,61 min (método A)

Ejemplo 3.71

30 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-feniletinil}-piridina



3.71a 1-(4-yodo-fenoxi)-propan-2-ol

35 Análogamente al Ejemplo 3.1e se obtiene el producto a partir de 1,39 g (10,0 mmol) de 1-bromo-2-propanol y 2,20 g (10,0 mmol) de 4-yodofenol.
 Rendimiento: 2,00 g (71,9 % del teórico)
 C₉H₁₁IO₂ (M = 278,091)

40 Calculado: pico molecular (M+Na)⁺: 301 Encontrado: pico molecular (M+Na)⁺: 301
 Valor R_f: 0,20 (gel de sílice, PE/EtOAc 4:1)

3.71b 1-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-propan-2-ol

45 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-(4-yodo-fenoxi)-propan-2-ol (2,00 g, 7,19 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (1,54 g, 7,20 mmol).
 Rendimiento: 1,50 g (57,3 % del teórico)
 C₂₂H₁₈ClNO₂ (M = 363,847)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 364/366 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 364/366
 Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

50

3.71c Éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-1-metietílico del ácido metansulfónico

En una solución de 1,50 g (4,12 mmol) de 1-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-propan-2-ol y 1,14 mL de (8,20 mmol) de trietilamina en 80 mL de THF se vierten a temperatura ambiente 0,35 mL (4,50 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la reacción se agita durante 3 h a esta temperatura. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se mezcla con 40 mL de éter ter-butilmetílico y 60 mL de agua. El precipitado se absorbe y la posterior purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc).

Rendimiento: 1,00 g (54,9 % del teórico)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M = 441,937)

10 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444
Valor R_f: 0,78 (gel de sílice, PE/EtOAc/DCM 1:1:8)

3.71d 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-propoxi]-feniletinil}-piridina

15 En una solución de 133 mg (0,30 mmol) de éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-1-metil-etílico del ácido metansulfónico en 2 mL de DMF se vierten 0,21 mL (1,80 mmol) de 4-metilpiperidina y la mezcla se agita durante 16 h a 60°C y 6 h a 80°C. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se tritura con isopropanol, se recoge y se seca en una estufa de secado con aire en circulación a 30°C.

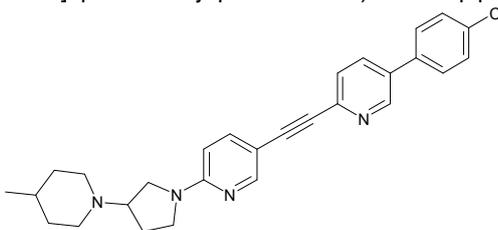
Rendimiento: 65 mg (48,7 % del teórico)

20 $C_{28}H_{29}ClN_2O$ (M = 445,009)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447
Tiempo de retención HPLC: 5,37 min (método B)

Ejemplo 3.72

25 (1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-il)-4-metilpiperidina



3.72a (R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ol

30 Análogamente al Ejemplo 3.31a (tiempo de reacción: 60 min a 140°C) se obtiene el producto a partir de 2,72 g (11,5 mmol) de 2,5-dibromopiridina y 1,00 g (11,5 mmol) de (R)-3-pirrolidinol.

Rendimiento: 1,20 g (43,0 % del teórico)

$C_9H_{11}BrN_2O$ (M = 243,105)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 242/244 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 242/244

Tiempo de retención HPLC: 3,43 min (método A)

3.72b (R)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de (R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ol (1,20 g, 4,94 mmol).

40 Rendimiento: 1,30 g (90,8 % del teórico)

$C_9H_{11}IN_2O$ (M = 290,105)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 291 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 291

Tiempo de retención HPLC: 3,48 min (método A)

3.72c (R)-1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ol

Preparado de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de (R)-1-(5-yodo-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ol (1,30 g, 4,48 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (957 mg, 4,48 mmol).

Rendimiento: 1,36 g (80,7 % del teórico)

50 $C_{22}H_{18}ClN_3O$ (M = 375,861)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 376/378 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 376/378

Tiempo de retención HPLC: 6,76 min (método A)

3.72d 1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-ona

55

En una solución de 200 mg (0,53 mmol) de (*R*)-1-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-pirrolidin-3-ol en 10 mL de DCM se vierten 0,43 mL (5,32 mmol) de piridina y 2,26 g (0,80 mmol, 15 % en peso) de periodinano de Dess-Martin en DCM. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a TA y a una solución semisaturada de NaHCO₃ y éter ter-butílmético. La fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. El producto se sigue convirtiendo sin purificación.

Rendimiento: 100 mg (35,2 % del teórico)

C₂₂H₁₆ClN₃O (M = 373,845)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 374/376 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 374/376

10 3.72e (1-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il)-4-metilpiperidina

En una solución de 100 mg (0,19 mmol, pureza del 70%) de 1-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il]-pirrolidin-3-ona y 22 µL de 4-metilpiperidina (0,19 mmol) en 5 mL de THF se vierten 48 mg (0,22 mmol) de NaBH(OAc)₃ y 27 µL (0,47 mmol) de ácido acético. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche y se mezcla con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina al vacío. La posterior purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC-MS.

Rendimiento: 11 mg (12,9 % del teórico)

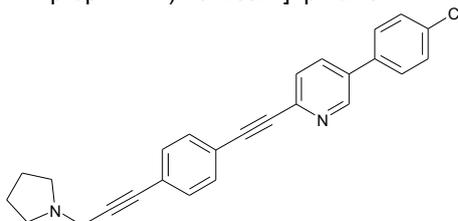
C₂₈H₂₉ClN₄ (M = 457,023)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 457/459 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 457/459

Tiempo de retención HPLC: 5,19 min (método A)

Ejemplo 3.73

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-inil)-feniletinil]-piridina



25 3.73a 1-[3-(4-bromo-fenil)-prop-2-inil]-pirrolidina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 4-bromo-yodobenceno (10,9 g, 38,5 mmol) y 1-prop-2-inil-pirrolidina (4,20 g, pureza del 71%, 27,3 mmol).

30 Rendimiento: 6,40 g (88,7 % del teórico)

C₁₃H₁₄BrN (M = 264,167)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 264/266 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 264/266

35 3.73b 1-[3-(4-yodo-fenil)-prop-2-inil]-pirrolidina

Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo II a partir de 1-[3-(4-bromo-fenil)-prop-2-inil]-pirrolidina (3,2 g, 12,1 mmol).

Rendimiento: 230 mg (4,6 % del teórico)

C₁₃H₁₄IN (M = 311,168)

40 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 312 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 312

3.73c 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-prop-1-inil)-feniletinil]-piridina

45 Preparada de acuerdo con la prescripción general de trabajo I a partir de 1-[3-(4-yodo-fenil)-prop-2-inil]-pirrolidina (230 mg, 75%, 0,55 mmol) y 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina (118 mg, 0,55 mmol).

Rendimiento: 96 mg (43,7 % del teórico)

C₂₆H₂₁ClN₂ (M = 396,924)

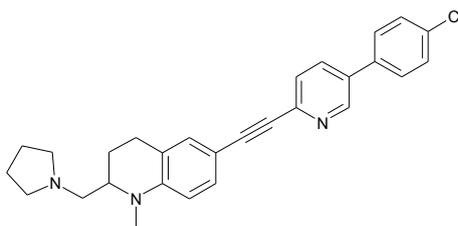
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 397/399 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 397/399

Tiempo de retención HPLC: 5,03 min (método B)

50

Ejemplo 3.74

6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-metil-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-quinolina



En una solución de 350 mg (0,82 mmol) de 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (véase el punto Ejemplo 3.46) en 1,6 mL de THF se vierten 37 mg (1,23 mmol) de paraformaldehído en 1,8 mL de THF. A esta mezcla se agregan 0,24 mL de ácido acético y 1,2 mL de THF. Posteriormente se agrega 1,00 g (2,05 mmol) de resina de cianoborohidruro (poliestireno macroporoso, carga: 2,04 mmol/g) y la mezcla se agita durante 16 h a TA. Después de filtrar, el filtrado se mezcla con 1,50 g (2,15 mmol) de resina de ácido toluensulfónico (poliestireno macroporoso, carga: 1,43 mmol/g), se agita durante 30 min y se recoge.

El disolvente se elimina al vacío y la purificación se realiza por cromatografía en columna por medio de HPLC-MS.

Rendimiento: 33 mg (9,1 % del teórico)

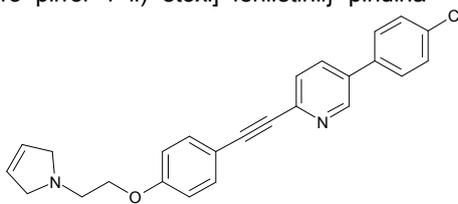
$C_{28}H_{28}ClN_3$ (M = 442,008)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444

Tiempo de retención HPLC: 5,22 min (método B)

Ejemplo 4

5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-feniletinil]-piridina



4a 2-(4-yodo-fenoxi)-etanol

Se calienta a reflujo una suspensión de 11 g (50 mmol) de 4-yodofenol, 3,88 mL (55 mmol) de 2-bromoetanol y 8,3 g (60 mmol) de K_2CO_3 en 60 mL de acetona durante 24 h. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (Cic/EtOAc 7:3).

Rendimiento: 2,9 g (22,0 % del teórico)

$C_8H_9IO_2$ (M = 264,064)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 264 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 264

Valor R_f: 0,24 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

4b 2-[4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi]-etanol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 2,9 g (11 mmol) de 2-(4-yodo-fenoxi)-etanol y 2,35 g (11 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina en 50 mL de piperidina 253 mg (0,22 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 42 mg (0,22 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a TA. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con agua y se agita con EtOAc. El producto obtenido se absorbe y se seca.

Rendimiento: 2,1 g (54,7 % del teórico)

$C_{21}H_{16}ClNO_2$ (M = 349,820)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 350 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 350

Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

4c 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-feniletinil]-piridina

A una solución enfriada a 0°C de 85 mg (0,24 mmol) de 2-[4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi]-etanol y 41 μL (0,29 mmol) de trietilamina en 10 ml de DCM se agregan gota a gota 23 μL (0,29 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la mezcla de reacción se agita durante 1 h a esta temperatura. Se agregan gota a gota 46 μL (0,58 mmol) de 2,5-dihidro-1H-pirrol, se calienta a TA y se agita durante toda la noche. Se añade 1 mL de DMF y se calienta durante 8 h a 70°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0,5).

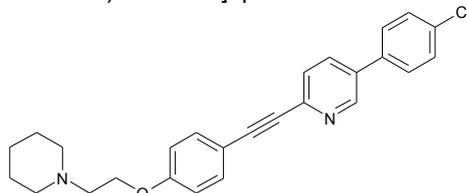
Rendimiento: 16 mg (16,4 % del teórico)

$C_{25}H_{21}ClN_2O$ (M = 400,912)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 401/403
 Valor R_f: 0,16 (gel de sílice, DCM/MeOH 95:5)

Ejemplo 4.1

5 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



4.1a Éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico

10 A una solución enfriada a 0°C de 2,2 g (6,29 mmol) de 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etanol y 1,74 mL (12,58 mmol) de trietilamina en 25 mL de THF se agregan gota a gota 0,59 mL (7,55 mmol) de cloruro de metansulfonilo. La mezcla de reacción se calienta hasta TA y se agita durante 2 h. Para finalizar la reacción, se añaden 5 mL de piridina y se mantiene durante 18 h más a TA. El disolvente se elimina al vacío, el residuo se mezcla con agua y se tritura con éter dietílico. El producto obtenido se absorbe y se seca.

Rendimiento: 2,4 g (89,2 % del teórico)

15 C₂₂H₁₈ClNO₄S (M = 427,910)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 428/430
 Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

4.1b 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

20 En una solución de 85,6 mg (0,2 mmol) de éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico en 2 mL de DMF se vierten 99 µL (1,0 mmol) de piperidina y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a TA. El disolvente se destila al vacío, el residuo se agita con agua y 40 mL de DCM, la fase orgánica se separa y se seca con Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se tritura con 20 mL de éter dietílico y se recoge.

Rendimiento: 62 mg (74,3 % del teórico)

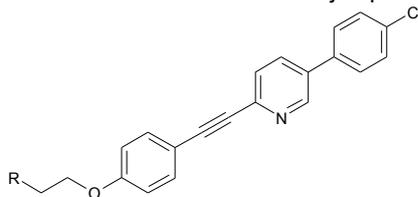
25 C₂₆H₂₅ClN₂O (M = 416,955)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 6,51 min (método A)

30

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 4.1b:



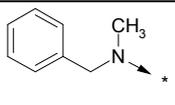
Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
4.2		48,9	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O	389/391 [M+H] ⁺	6,15 (A)
4.3		27,5	C ₂₈ H ₂₄ ClN ₃ O	454/456 [M+H] ⁺	7,25 (A)
4.4		28,4	C ₂₇ H ₂₂ ClN ₃ O	440/442 [M+H] ⁺	7,46 (A)

4.5		50,3	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7,46 (A)
4.6		27,2	C ₂₈ H ₃₀ ClN ₃ O	460/462 [M+H] ⁺	5,86 (A)
4.7		69,9	C ₃₀ H ₂₅ ClN ₂ O	465/467 [M+H] ⁺	7,98 (A)
4.8		55,8	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O	403/405 [M+H] ⁺	6,24 (A)
4.9		72,0	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	5,54 (A)
4.10		65,6	C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	418/420 [M+H] ⁺	6,38 (A)
4.11		48,6	C ₂₆ H ₂₆ ClN ₃ O	432/434 [M+H] ⁺	5,78 (A)
4.12		50,3	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	0,80 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.13		33,0	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O ₃	546/548 [M+H] ⁺	0,75 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)
4.14		54,0	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O	417/419 [M+H] ⁺	0,78 (EtOAc/MeOH/NH ₃ 90:10:1)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 4.1b, mezclando la mezcla de reacción luego de separar el disolvente con 5 mL de solución saturada de NaHCO₃, extrayendo con 40 mL de DCM y después de separar la fase orgánica, secando con Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice.

5

Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención en min (método)	de HPLC
4.15		57,9	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₃	518/520 [M+H] ⁺	7,94 (A)	
4.16		73,7	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₂ O ₂	407/409 [M+H] ⁺	6,29 (A)	

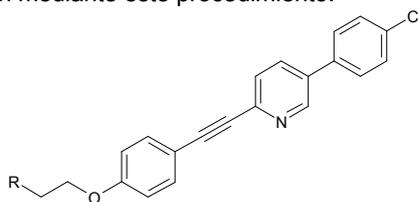
4.17		61,8	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₂ O	453/455 [M+H] ⁺	7,81 (A)
------	---	------	--	-------------------------------	----------

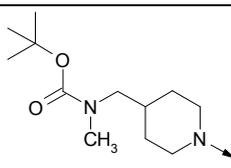
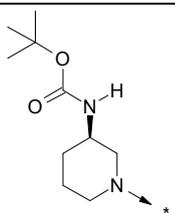
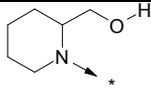
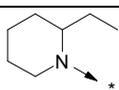
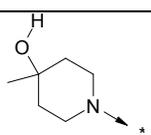
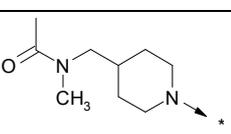
A una solución de 1 eq. de éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico en DMF (2 mL/0,25 mmol) se agregan 3 eq. de la correspondiente amina y la mezcla de reacción se agita durante 16-72 h a 60-70°C. La elaboración se realiza en 2 variantes:

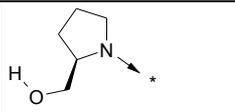
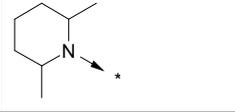
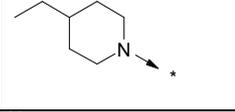
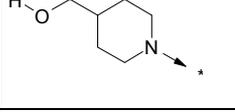
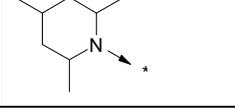
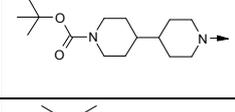
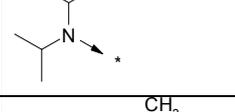
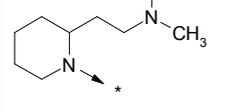
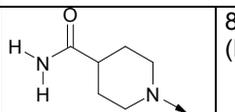
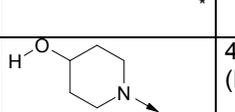
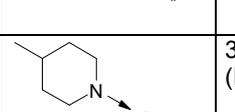
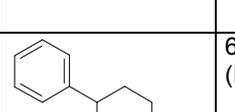
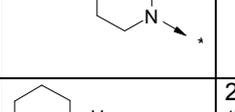
5 Variante A: La mezcla de reacción se purifica directamente por HPLC.

Variante B: Después de enfriar la mezcla de reacción, se mezcla el precipitado obtenido con 1,5 mL de isopropanol, se recoge, se lava con un poco de isopropanol y se seca en una estufa de secado con aire en circulación a 30°C, secándose durante toda la noche.

10 Los siguientes compuestos se obtienen mediante este procedimiento:



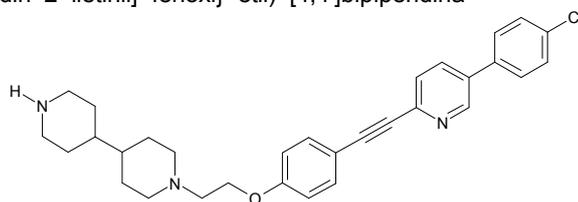
Ejemplo	R	Rendi-miento (%) (Variante)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
4.18		53,6 (A)	C ₃₃ H ₃₈ ClN ₃ O ₃	560/562 [M+H] ⁺	5,44 (B)
4.19		37,6 (A)	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₃	532/534 [M+H] ⁺	5,24 (B)
4.20		42,1 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	7,19 (A)
4.21		41,3 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	7,95 (A)
4.22		40,3 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	4,68 (B)
4.23		69,3 (A)	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	6,86 (A)

4.24		70,2 (A)	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	4,68 (A)
4.25		27,0 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	5,30 (B)
4.26		23,4 (A)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	8,09 (A)
4.27		70,7 (A)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	6,79 (A)
4.28		20,0 (B)	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5,49 (B)
4.29		66,6 (B)	C ₃₆ H ₄₂ ClN ₃ O ₃	600/602 [M+H] ⁺	5,70 (B)
4.30		9,2 (A)	C ₂₇ H ₂₉ ClN ₂ O	433/435 [M+H] ⁺	5,20 (B)
4.31		22,9 (A)	C ₃₀ H ₃₄ ClN ₃ O	488/490 [M+H] ⁺	5,60 (A)
4.32		87,0 (B)	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	460/462 [M+H] ⁺	0,12 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.33		48,0 (B)	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	0,13 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.34		39,0 (B)	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O	431/433 [M+H] ⁺	0,28 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.35		61,7 (B)	C ₃₁ H ₂₉ ClN ₂ O	493/495 [M+H] ⁺	0,35 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.36		20,4 (B)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/473 [M+H] ⁺	0,25 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)

4.37		75,6 (B)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/473 [M+H] ⁺	0,23 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.38		69,0 (B)	C ₃₁ H ₃₄ ClN ₃ O ₂	516/518 [M+H] ⁺	0,20 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.39		40,5 (B)	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O	415/417 [M+H] ⁺	0,22 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.40		63,5 (B)	C ₂₉ H ₂₅ ClN ₂ OS	485/487 [M+H] ⁺	0,18 (DCM/MeOH /NH ₃ 9:1:0,1)
4.41		38,8 (B)	C ₂₉ H ₃₂ ClN ₃ O	474/476 [M+H] ⁺	0,09 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.42		41,7 (B)	C ₃₀ H ₃₁ ClN ₂ O	471/473 [M+H] ⁺	0,30 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.43		55,8 (B)	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	0,23 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)
4.44		29,7 (B)	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	0,32 (DCM/MeOH /NH ₃ 95:5:0,5)

Ejemplo 4.45

1-(2-(4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi)-etil)-[4,4']bipiperidina



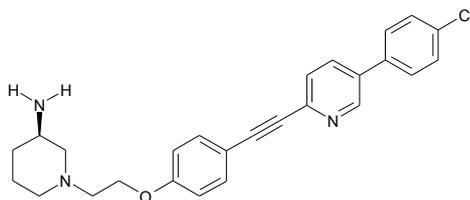
5

A una solución de 200 mg (0,33 mmol) de éster terc.-butílico del ácido 1'-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-[4,4']bipiperidinil-1-carboxílico (Ejemplo 4.29) en 5 mL de DCM se agregan 3 mL de una solución de HCl 5 N en isopropanol y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a TA. Se diluye con 30 mL de DCM, se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃, se mezcla con 30 mL de agua, se extrae la fase acuosa hasta agotar con DCM y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 127 mg (76,3 % del teórico)

C₃₁H₃₄ClN₃O (M = 500,089)Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 500/502 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 500/50215 Valor R_f: 0,10 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)**Ejemplo 4.46**

(R)-1-(2-(4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi)-etil)-piperidin-3-ilamina



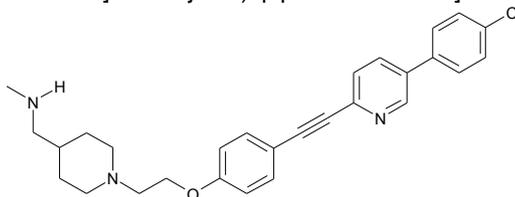
A una solución de 110 mg (0,21 mmol) de éster terc.-butílico del ácido [(R)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-3-il]-carbámico (Ejemplo 4.19) en 5 mL de DCM se agregan 1,5 mL de una solución de HCl 5 N en isopropanol y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se mezcla con un poco de éter terc.-butilmetílico, se filtra, se lava con éter terc.-butilmetílico y se seca a 30°C.

Rendimiento: 104 mg (99,5 % del teórico)
 $C_{26}H_{26}ClN_3O \cdot 2HCl$ (M = 504,892)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 432/434 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 432/434
 Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 4.47

[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ilmetil]-metil-amina



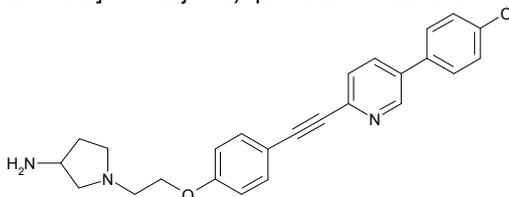
Preparada de manera análoga al Ejemplo 4.46 a partir de 160 mg (0,29 mmol) de ter-butiléster del ácido [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ilmetil]-metil-carbámico (Ejemplo 4.18).

Rendimiento: 156 mg (100 % del teórico)
 $C_{28}H_{30}ClN_3O \cdot 2HCl$ (M = 532,946)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462
 Valor R_f: 0,13 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 4.48

1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-ilamina



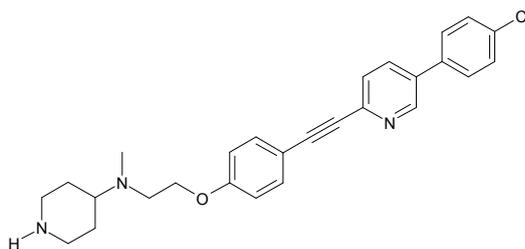
En una solución de 45 mg (0,09 mmol) de éster terc.-butílico del ácido [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbámico (Ejemplo 4.15) en 5 mL de DCM se vierte 1 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 20 mL de DCM, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃ y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 15 mg (41,3 % del teórico)
 $C_{25}H_{24}ClN_3O$ (M = 417,943)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 418/420 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 418/420
 Tiempo de retención HPLC: 5,86 min (método A)

Ejemplo 4.49

(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-metil-piperidin-4-il-amina



En una solución de 22 mg (0,04 mmol) de éster terc.-butílico del ácido 4-[(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-metil-amino]-piperidin-1-carboxílico en

5 mL de DCM se vierten 60 μ L (0,8 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío y se agita el residuo con éter dietílico. El precipitado se recoge, se lava con éter dietílico y se seca.

Rendimiento: 12 mg (67,3 % del teórico)

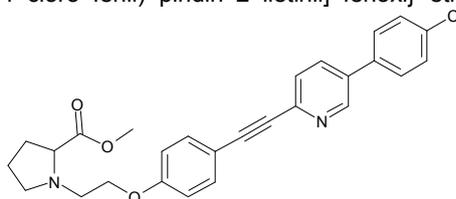
$C_{27}H_{28}ClN_3O^+CF_3COOH$ (M = 560,017)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 445/447

10 Valor R_f: 0,07 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

Ejemplo 4.50

Éster metílico del ácido 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-2-carboxílico



15 En una solución de 171 mg (0,4 mmol) de éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico en 2 mL de DMF se vierten 0,15 mL de etildiisopropilamina y 73 mg (0,44 mmol) de éster metílico de prolina (aplicada como clorhidrato) y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío y se purifica el residuo por HPLC.

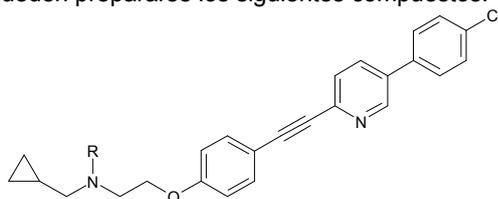
20 Rendimiento: 10 mg (5,4 % del teórico)

$C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ (M = 460,965)

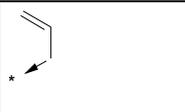
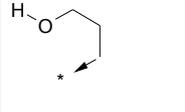
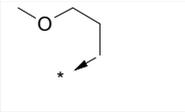
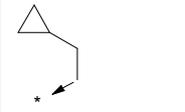
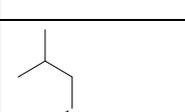
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 461/463 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 461/463

Valor R_f: 0,79 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

25 Con los procedimientos descritos pueden prepararse los siguientes compuestos:

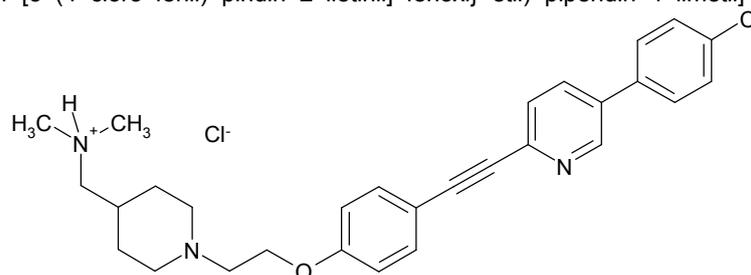


Ejemplo	R
4.51	
4.52	

4.53	
4.54	
4.55	
4.56	
4.57	

Ejemplo 4.58

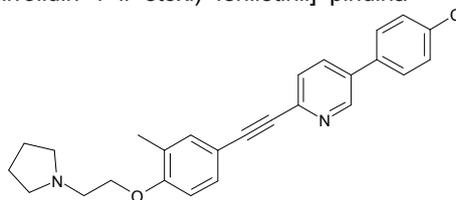
Clorhidrato de [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ilmetil]-dimetil-amina



- 5 Se mezcla una solución de 15 mg (0,03 mmol) de [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ilmetil]-dimetil-amina (Ejemplo 4.41) en 6 mL de DCM y 4 mL de acetona con solución saturada etérea de HCl hasta que con la adición ya no se forme ningún precipitado. La sal formada se absorbe en una corriente de nitrógeno y se seca.
- 10 Rendimiento: 10 mg (61,2 % del teórico)
 $C_{29}H_{32}ClN_3O \cdot HCl$ (M = 510,512)
- Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 474/476 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 474/476
P.f.: >250°C

Ejemplo 5

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



5a 2-(4-yodo-2-metil-fenoxi)-etanol

- 20 En una atmósfera de N₂ se agregan por partes a una suspensión enfriada a 0°C de 0,48 g (11 mmol) de NaH en 50 mL de THF 2,34 g (10 mmol) de 4-yodo-2-metil-fenol y se agita durante 30 min más a esta temperatura. Luego se agregan gota a gota 0,85 mL (12 mmol) de 2-bromoetanol, disueltos en 5 mL de THF, y se agita durante 18 h a TA. Se mezcla con 5 mL de DMF y se calienta la mezcla de reacción durante 8 h a 70°C. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca con Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (Cic/EtOAc 7:3).
- 25 Rendimiento: 0,39 g (14,0 % del teórico)

$C_9H_{11}IO_2$ (M = 278,091)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 279 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 279

Valor R_f: 0,28 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

5 5b 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etanol

Preparado de forma análoga al Ejemplo 4b a partir de 380 mg (1,37 mmol) de 2-(4-yodo-2-metil-fenoxi)-etanol y 292 mg (1,37 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina en 38 ml de piperidina.

Rendimiento: 340 mg (68,4 % del teórico)

10 $C_{22}H_{18}ClNO_2$ (M = 363,847)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 364 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 364

Valor R_f: 0,26 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

15 5c Éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico

Preparado de manera análoga al Ejemplo 4.1a a partir de 310 mg (0,93 mmol) de 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etanol y 88 µL (1,12 mmol) de cloruro de metansulfonilo.

Rendimiento: 300 mg (72,7 % del teórico)

$C_{23}H_{20}ClNO_4S$ (M = 441,937)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 442/444

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

5d 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

25 Se calienta una solución de 110 mg (0,25 mmol) de éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico en 2,11 mL (25 mmol) de pirrolidina durante 3 h a 70°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, y recristalizar en EtOH, se obtiene el producto deseado.

Rendimiento: 55 mg (52,8 % del teórico)

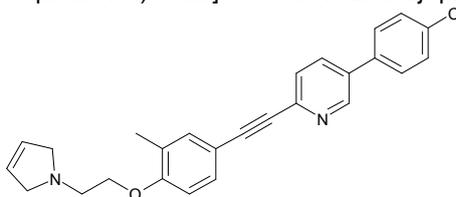
30 $C_{26}H_{25}ClN_2O$ (M = 416,955)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419

Tiempo de retención HPLC: 7,19 min (método A)

Ejemplo 5.1

35 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-3-metil-feniletinil}-piridina



Preparada de manera análoga al Ejemplo 5d a partir de 110 mg (0,25 mmol) de éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico y 1,92 mL (25 mmol) de 2,5-dihidro-1H-pirrol.

40 Rendimiento: 10 mg (9,6 % del teórico)

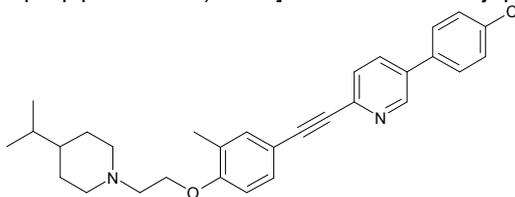
$C_{26}H_{23}ClN_2O$ (M = 414,939)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 415/417

Valor R_f: 0,50 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5)

Ejemplo 5.2

45 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-isopropil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metil-feniletinil}-piridina



50 En una solución de 88 mg (0,2 mmol) de éster 2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etílico del ácido metansulfónico y 0,34 mL (2 mmol) de etil-diisopropilamina en 1,8 mL de DMF se vierten 164 mg (1,0 mmol) de

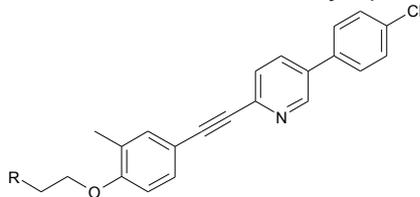
4-isopropil-piperidina (empleada como clorhidrato) y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a TA. Se filtra a través de un filtro de pulverización y se purifica la preparación de reacción por HPLC.

Rendimiento: 18 mg (19,4 % del teórico)

$C_{30}H_{23}ClN_2O$ (M = 473,063)

- 5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 473/475 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 473/475
Tiempo de retención HPLC: 5,70 min (método B)

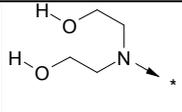
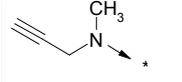
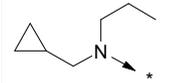
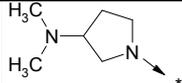
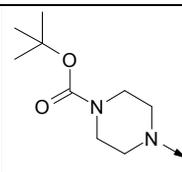
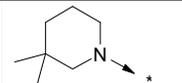
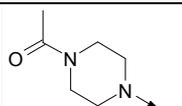
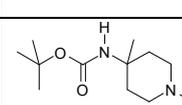
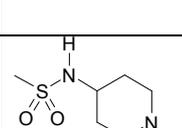
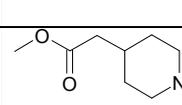
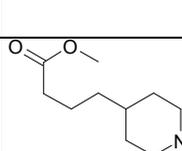
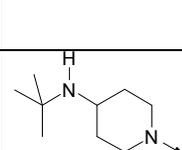
Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2:

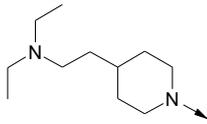
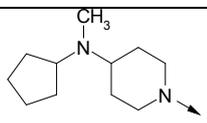
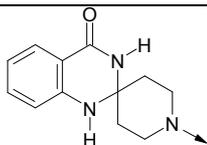
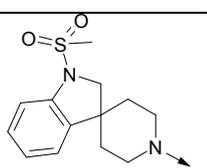


10

Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
5.3		18,3	$C_{32}H_{29}ClN_2O$	493/495 [M+H] ⁺	5,70 (B)
5.4		48,9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	4,22 (B)
5.5		10,9	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5,49 (B)
5.6		25,6	$C_{33}H_{31}ClN_2O$	507/509 [M+H] ⁺	5,73 (B)
5.7		20,2	$C_{27}H_{25}ClN_2O_2$	445/447 [M+H] ⁺	4,82 (B)
5.8		24,6	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4,69 (B)
5.9		17,3	$C_{34}H_{33}ClN_2O$	521/523 [M+H] ⁺	5,83 (B)
5.10		40,1	$C_{32}H_{31}ClN_4O$	523/525 [M+H] ⁺	4,25 (B)
5.11		12,3	$C_{27}H_{27}ClN_2O_2$	447/449 [M+H] ⁺	4,89 (B)

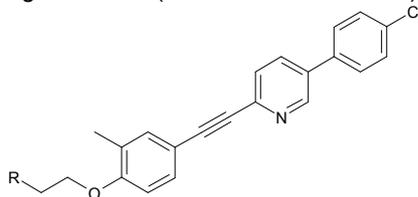
ES 2 413 387 T3

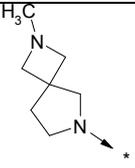
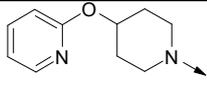
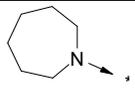
5.12		31,0	$C_{26}H_{27}ClN_2O_3$	451/453 [M+H] ⁺	4,62 (B)
5.13		17,7	$C_{26}H_{23}ClN_2O$	415/417 [M+H] ⁺	5,03 (B)
5.14		29,8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5,46 (B)
5.15		52,9	$C_{28}H_{30}ClN_3O$	460/462 [M+H] ⁺	4,15 (B)
5.16		21,4	$C_{31}H_{34}ClN_3O_3$	532/534 [M+H] ⁺	5,43 (B)
5.17		19,8	$C_{29}H_{31}ClN_2O$	459/461 [M+H] ⁺	5,43 (B)
5.18		28,1	$C_{28}H_{28}ClN_3O_2$	474/476 [M+H] ⁺	4,66 (B)
5.19		11,4	$C_{33}H_{38}ClN_3O_3$	560/562 [M+H] ⁺	5,60 (B)
5.20		7,4	$C_{28}H_{30}ClN_3O_3S$	524/526 [M+H] ⁺	4,79 (B)
5.21		13,5	$C_{30}H_{31}ClN_2O_3$	503/505 [M+H] ⁺	5,16 (B)
5.22		14,0	$C_{32}H_{35}ClN_2O_3$	531/533 [M+H] ⁺	5,39 (B)
5.23		16,6	$C_{31}H_{36}ClN_3O$	502/504 [M+H] ⁺	4,15 (B)

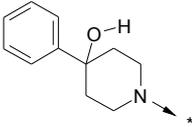
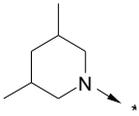
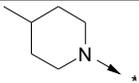
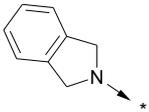
5.24		24,5	C ₃₃ H ₄₀ ClN ₃ O	530/532 [M+H] ⁺	4,19 (B)
5.25		4,8	C ₃₃ H ₃₈ ClN ₃ O	528/530 [M+H] ⁺	4,22 (B)
5.26		24,0	C ₃₄ H ₃₁ ClN ₄ O ₂	563/565 [M+H] ⁺	4,92 (B)
5.27		36,8	C ₃₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₃ S	612/614 [M+H] ⁺	5,43 (B)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, concentrando la mezcla de reacción al vacío por evaporación luego de terminada la reacción, mezclando el residuo con agua, extrayendo hasta agotar la fase acuosa con DCM y secando la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5 ó 8:2).

5

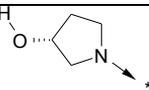
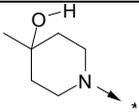
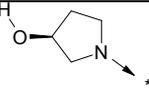
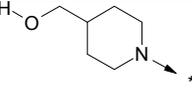
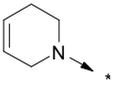
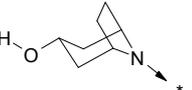
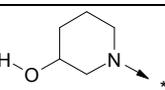


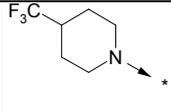
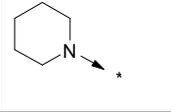
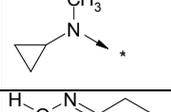
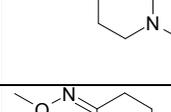
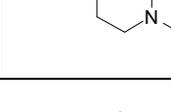
Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
5.28		37,6	C ₂₉ H ₃₀ ClN ₃ O	472/474 [M+H] ⁺	4,05 (B)
5.29		35,8	C ₃₂ H ₃₀ ClN ₃ O ₂	524/526 [M+H] ⁺	5,43 (B)
5.30		60,7	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O	446/448 [M+H] ⁺	5,26 (B)

5.31		37,1	C ₃₃ H ₃₁ N ₂ O ₂	523/525 [M+H] ⁺	5,33 (B)
5.32		53,2	C ₂₉ H ₃₁ N ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5,53 (B)
5.33		48,8	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O	445/447 [M+H] ⁺	5,26 (B)
5.34		46,1	C ₃₀ H ₂₅ N ₂ O	465/467 [M+H] ⁺	5,33 (B)

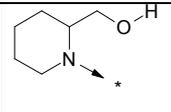
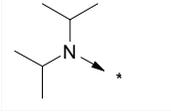
Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción según se requiera entre 4 y 18 h a 60°C. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se concentra al vacío por evaporación, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

5

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Valor R _f en Alox (eluyente)
5.35		64,7	C ₂₆ H ₂₅ N ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	0,52 (EtOAc)
5.36		74,8	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0,31 (Cic/EtOAc 1:1)
5.37		48,5	C ₂₆ H ₂₅ N ₂ O ₂	433/435 [M+H] ⁺	0,52 (Cic/EtOAc 1:2)
5.38		78,1	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0,38 (Cic/EtOAc 1:3)
5.39		65,3	C ₂₇ H ₂₅ N ₂ O	429/431 [M+H] ⁺	0,70 (Cic/EtOAc 2:1)
5.40		49,7	C ₂₉ H ₂₉ N ₂ O ₂	473/475 [M+H] ⁺	0,34 (Cic/EtOAc 1:1)
5.41		52,6	C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₂	447/449 [M+H] ⁺	0,21 (Cic/EtOAc 1:1)

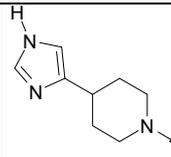
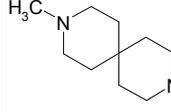
5.42		81,8	C ₂₈ H ₂₆ ClF ₃ N ₂ O ₂	499/501 [M+H] ⁺	0,57 (Cic/EtOAc 3:1)
5.43		47,0	C ₂₇ H ₂₇ ClN ₂ O	431/433 [M+H] ⁺	0,72 (Cic/EtOAc 2:1)
5.44		12,0	C ₂₆ H ₂₅ ClN ₂ O	417/419 [M+H] ⁺	0,52 (Cic/EtOAc 4:1)
5.45		32,6	C ₂₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0,27 (Cic/EtOAc 1:1)
5.46		44,3	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	474/476 [M+H] ⁺	0,25 (Cic/EtOAc 4:1)

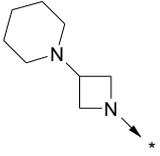
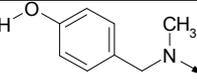
Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción durante 18 h a 60°C.

Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Valor R _f en Alox (eluyente)
5.47		28,2	C ₂₈ H ₂₉ ClN ₂ O ₂	461/463 [M+H] ⁺	0,40 (Cic/EtOAc 1:1)
5.48		6,7	C ₂₈ H ₃₁ ClN ₂ O	447/449 [M+H] ⁺	0,63 (Cic/EtOAc 4:1)

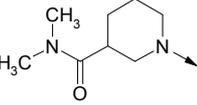
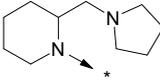
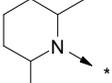
5 Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción según necesidad entre 6 y 14 h a 60°C. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla de reacción por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución saturada de K₂CO₃, la fase acuosa se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

10

Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Valor R _f en Alox (eluyente) o tiempo de retención HPLC en min (método)
5.49		5,5	C ₃₀ H ₂₉ ClN ₄ O	497/499 [M+H] ⁺	0,36 (Cic/EtOAc 1:1)
5.50		8,3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4,12 (B)

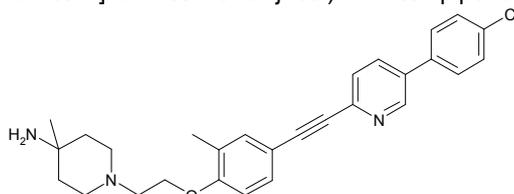
5.51		3,9	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O	486/488 [M+H] ⁺	4,46 (B)
5.52		36,2	C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₂	483/485 [M+H] ⁺	0,54 (Cic/EtOAc 1:1)

5 Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 5.2, calentando la mezcla de reacción según necesidad entre 3 y 18 h a 100°C. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución saturada de K₂CO₃, la fase acuosa se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

Ejemplo	R	Rendimiento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Valor R _f en Alox (eluyente) o tiempo de retención HPLC en min (método)
5.53		75,7	C ₃₀ H ₃₂ ClN ₃ O ₂	502/504 [M+H] ⁺	0,31 (Cic/EtOAc 1:1)
5.54		23,3	C ₃₂ H ₃₆ ClN ₃ O	514/516 [M+H] ⁺	4,22 (B)
5.55		15,2	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₂ O	459/461 [M+H] ⁺	5,39 (B)

Ejemplo 5.56

10 1-(2-(4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi)-etil)-4-metil-piperidin-4-ilamina



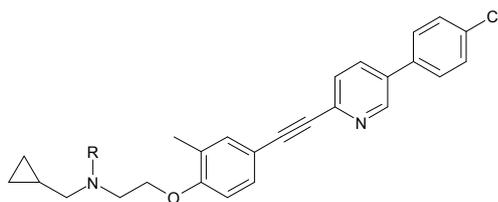
15 En una solución de 130 mg (0,23 mmol) de ter-butiléster del ácido [1-(2-(4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi)-etil)-4-metil-piperidin-4-il]-carbámico (Ejemplo 5.19) en 10 mL de DCM se vierte 1 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agita durante 14 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío (temperatura máxima del baño de agua 30°C), el residuo se mezcla con solución diluida de K₂CO₃, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca con Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se tritura con éster diisopropílico, se recoge el precipitado y se seca al aire.

Rendimiento: 65 mg (60,9 % del teórico)

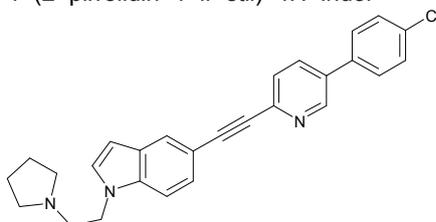
C₂₈H₃₀ClN₃O (M = 460,024)

20 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462
Tiempo de retención HPLC: 4,09 min (método B)

Con los procedimientos descritos pueden prepararse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R
5.57	
5.58	CF ₃
5.59	
5.60	H-O
5.61	
5.62	
5.63	

Ejemplo 65 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1*H*-indol

6a 2-(5-yodo-indol-1-il)-etanol

10 En una atmósfera de N₂ se vierten en una suspensión de 27,1 g (484 mmol) de KOH en 150 mL de DMSO 30 g (121 mmol) de 5-yodoindol. La mezcla de reacción se mantiene durante 1 h a TA, se enfría con agua helada a 0°C, lentamente se agregan gota a gota 9,7 mL (145 mmol) de 2-cloroetanol en 30 mL de DMSO y se agita durante 4,5 h a TA. La mezcla de reacción se mezcla con 1 L de EtOAc, se lava en cada caso cuatro veces con 800 mL de agua y una vez con 400 mL de solución saturada de NaCl y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 20,5 g (59,1 % del teórico)
 $C_{10}H_{10}INO$ (M = 287,102)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 288 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 288
 Tiempo de retención HPLC: 7,98 min (método A)

5

6b 2-(5-trimetilsilaniletinil-indol-1-il)-etanol

En una solución enfriada a 0°C de 30 g (104 mmol) de 2-(5-yodo-indol-1-il)-etanol y 18 mL (125 mmol) de etinil-trimetil-silano en 480 mL de trietilamina y 120 mL de THF se vierten 398 mg (2,1 mmol) de CuI y 1,47 g (2,1 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y se agita durante 30 min a 0°C y 2 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 300 mL de EtOAc, se lava la fase orgánica con 150 mL de agua y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: Cic/EtOAc 4:1 luego 2:1).
 Rendimiento: 26,85 g (100 % del teórico)
 $C_{15}H_{19}NOSi$ (M = 257,411)

10

15

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 258 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 258
 Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

6c 2-(5-etinil-indol-1-il)-etanol

20

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 21,5 g (83,5 mmol) de 2-(5-trimetilsilaniletinil-indol-1-il)-etanol en 500 mL de THF 29 g (91,8 mmol) de TBAF y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 300 mL de EtOAc, la fase orgánica se lava en cada caso dos veces con 200 mL de agua y una vez con 200 mL de solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se obtiene el producto deseado en forma de un aceite de color marrón.

25

Rendimiento: 15,46 g (100 % del teórico)
 $C_{12}H_{11}NO$ (M = 185,228)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 186 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 186
 Tiempo de retención HPLC: 7,04 min (método A)

30

6d 2-[5-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-indol-1-il]-etanol

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 23,0 g (124 mmol) de 2-(5-etinil-indol-1-il)-etanol y 35 mL (248 mmol) de diisopropilamina en 1150 mL de THF 29,4 g (124 mmol) de 2,5-dibromo-piridina, 241 mg (1,3 mmol) de CuI y 888 mg (1,3 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y la mezcla de reacción se calienta durante 3,5 h a 50°C. Se vuelven a agregar 241 mg de CuI y 888 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 9 g (38 mmol) de 2,5-dibromo-piridina, se agita durante otras 2,5 h a 50°C, 64 h a TA y 8 h a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 500 mL de solución de NH₃ al 3% y 800 mL de EtOAc. Se filtra el precipitado producido, se lo lava con agua y se lo seca a 50°C. Se separan ambas fases del filtrado y la fase orgánica se concentra por evaporación al vacío. El residuo se agita vigorosamente con 500 mL de PE/éster diisopropílico (1:1) y se recoge. Ambas fracciones del producto se combinan a continuación.

35

40

Rendimiento: 24,96 g (58,9 % del teórico)
 $C_{17}H_{13}BrN_2O$ (M = 341,210)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 340/342 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 340/342
 Valor R_f: 0,39 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

45

6e 2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etanol

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 19,0 g (55,7 mmol) de 2-[5-(5-bromo-piridin-2-iletinil)-indol-1-il]-etanol y 11,55 g (72,4 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 320 mL de 1,4-dioxano y 80 mL de MeOH 56 mL de solución de Na₂CO₃ 2 M y 1,29 g (1,1 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 16 h a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 300 mL de agua y se agita la suspensión en forma vigorosa. Se filtra el precipitado y se lo lava con 200 mL de agua. El precipitado se suspende tres veces con 600 mL de PE/DCM (5:1) por vez, se recoge y finalmente se seca al aire hasta obtener un peso constante.

50

55

Rendimiento: 17,11 g (82,4 % del teórico)
 $C_{23}H_{17}ClN_2O$ (M = 372,858)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 373/375 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 373/375
 Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0,1)

60

6f Éster 2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etílico del ácido metansulfónico

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 16,0 g (42,9 mmol) de 2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etanol en 480 mL de THF y 30 mL de piridina 7,1 mL (51,5 mmol) de trietilamina y se enfría a

0°C. A continuación, se agrega lentamente, gota a gota, una solución de 4 mL (51,5 mmol) de cloruro de metansulfonilo en 20 mL de THF, se deja calentar a TA y se agita durante otras 2 h a TA. La solución de reacción se filtra y se concentra por evaporación al vacío. El residuo se mezcla con 1 L de DCM, se lava con 400 mL de agua y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se suspende con 600 mL de PE/DCM (5:1), se recoge y finalmente se seca al aire hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 17,10 g (88,4 % del teórico)

C₂₄H₁₉ClN₂O₃S (M = 450,948)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 451/453 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 451/453

Valor R_f: 0,9 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0,1)

6g 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol

En una solución de 600 mg (1,33 mmol) de éster 2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etílico del ácido metansulfónico en 12 mL de DMF se vierten 1,1 mL (13,3 mmol) de pirrolidina y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en un poco de DCM y se purifica el producto por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

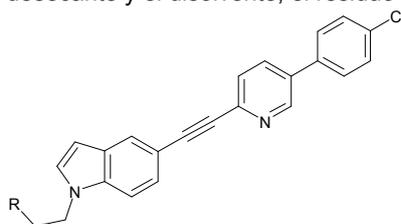
Rendimiento: 301 mg (53,1 % del teórico)

C₂₇H₂₄ClN₃ (M = 425,965)

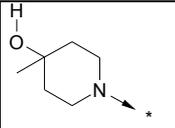
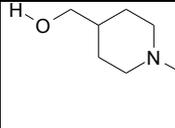
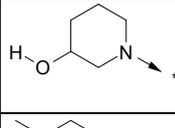
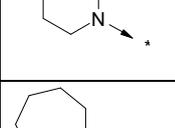
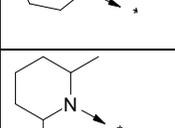
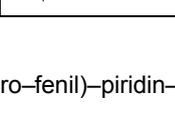
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428

Valor R_f: 0,44 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 6g, aplicando en cada caso 5–20 eq. de la amina y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a TA (método A) o 24 h a TA y 24 h a 60°C (método B) o 7,5 h a 80°C (método C) o 48 h a 80°C (método D). Se mezcla con DCM y agua, se separan las fases y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en Alox.

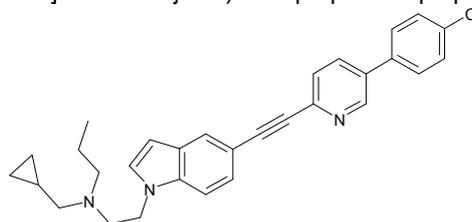


Ejemplo (método)	R	Rendimiento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Valor R _f en Alox (eluyente) o tiempo de retención HPLC en min (método)
6.1 (A)		33,1	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O	442/444 [M+H] ⁺	0,24 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)
6.2 (B)		35,2	C ₂₇ H ₂₄ ClN ₃ O	442/444 [M+H] ⁺	0,46 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0,1)
6.3 (B)		34,7	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O	456/458 [M+H] ⁺	0,32 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0,1)
6.4 (B)		22,1	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃	440/442 [M+H] ⁺	0,85 (DCM/MeOH/NH ₃ 9:1:0,1)
6.5 (B)		26,3	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O	456/458 [M+H] ⁺	0,42 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)

6.6 (B)		21,9	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O	470/472 [M+H] ⁺	0,21 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)
6.7 (B)		27,0	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O	470/472 [M+H] ⁺	0,07 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)
6.8 (B)		21,1	C ₂₈ H ₂₆ ClN ₃ O	456/458 [M+H] ⁺	0,28 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)
6.9 (B)		17,2	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃	454/456 [M+H] ⁺	0,33 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)
6.10 (C)		55,7	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃	454/456 [M+H] ⁺	0,16 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)
6.11 (D)		11,6	C ₃₀ H ₃₀ ClN ₃	468/470 [M+H] ⁺	0,18 (DCM/MeOH/NH ₃ 19:1:0,1)

Ejemplo 6.12

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-propil-amina



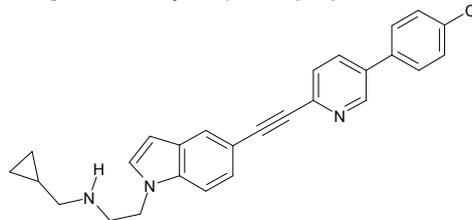
5 En una solución de 100 mg (0,22 mmol) de éster 2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etílico del ácido metansulfónico en 2 mL de DMF se vierten 63 µL (0,44 mmol) de ciclopropilmetil-propil-amina y la mezcla de reacción se agita durante 16 h a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en DCM, la fase orgánica se lava con agua y solución diluida de K₂CO₃ y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el

10 Rendimiento: 21 mg (20,2 % del teórico)
C₃₀H₃₀ClN₃ (M = 468,047)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 468/470 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 468/470
Valor R_f: 0,37 (Alox, Cic/EtOAc 8:2)

Ejemplo 6.13

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-amina



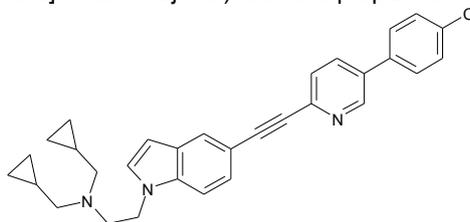
20 En una solución de 2,03 g (4,5 mmol) de éster 2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etílico del ácido metansulfónico en 20 mL de DMF se vierten 0,46 mL (5,4 mmol) de C-ciclopropil-metilamina y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, se agita el residuo con DCM, se recoge el precipitado y se lo seca al aire. El producto se obtiene como sal del ácido metansulfónico.
Rendimiento: 600 mg (25,5 % del teórico)

$C_{27}H_{24}ClN_3 \cdot CH_4O_3S$ (M = 522,07)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428
Tiempo de retención HPLC: 5,23 min (método B)

5 **Ejemplo 6.14**

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-bis-ciclopropilmetil-amina



10 En una solución de 100 mg (0,24 mmol) de (2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-amina en 20 mL de MeOH se agregan a TA 36 μ L (0,47 mmol) de ciclopropancarbaldehído y 15 min más tarde, 59 mg (0,94 mmol) de $NaBH_4$ y una gota de acetato de etilo. Se agita durante 1 h a TA, se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en solución diluida de K_2CO_3 , se extrae hasta agotar con EtOAc y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se tritura con PE, se recoge y se seca.

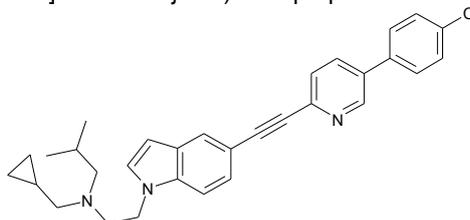
15 Rendimiento: 105 mg (93,1 % del teórico)

$C_{31}H_{30}ClN_3$ (M = 480,058)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 480/482 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 480/482
Tiempo de retención HPLC: 5,53 min (método B)

20 **Ejemplo 6.15**

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-isobutil-amina



25 Preparada de manera análoga al Ejemplo 6.14, según la elaboración descrita, el producto bruto se purifica por cromatografía (Alox, Cic/EtOAc 4:1).

Rendimiento: 35 mg (41,5 % del teórico)

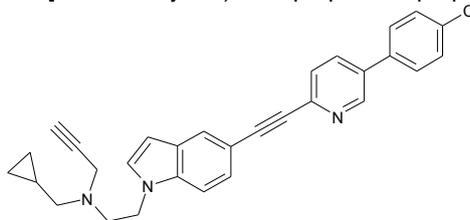
$C_{31}H_{32}ClN_3$ (M = 482,074)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 482/484 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 482/484
Valor R_f: 0,83 (Alox, Cic/EtOAc 4:1)

30 Tiempo de retención HPLC: 5,7 min (método B)

Ejemplo 6.16

(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-prop-2-inil-amina



35 A una solución de 70 mg (0,16 mmol) de (2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-ciclopropilmetil-amina en 2 mL de DMF se agregan a TA 45 mg (0,33 mmol) de K_2CO_3 y 13 μ L (0,18 mmol) de 3-bromo-propino y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente,

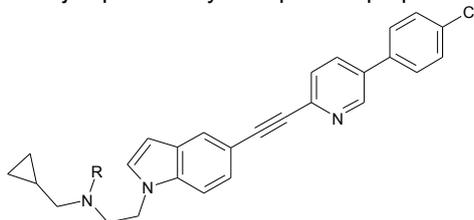
40 el residuo se purifica por cromatografía (Alox, Cic/EtOAc 4:1).

Rendimiento: 32 mg (42,1 % del teórico)

$C_{30}H_{26}ClN_3$ (M = 464,015)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 464/466 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 464/466
 Valor R_f: 0,35 (Alox, Cic/EtOAc 4:1)
 Tiempo de retención HPLC: 5,86 min (método B)

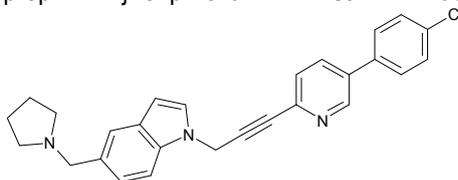
- 5 Con los procedimientos descritos en los Ejemplos 6.14 y 6.16 pueden prepararse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
6.17					
6.18					
6.19		30,1	C ₃₀ H ₂₈ ClN ₃	466/468 [M+H] ⁺	5,5 (B)
6.20					
6.21					

Ejemplo 7

- 10 1-(3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-inil)-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol



- 7a 1-prop-2-inil-1H-indol-5-carbaldehído

- 15 A una solución enfriada a 0°C de 2,0 g (13,5 mmol) de 1H-indol-5-carbaldehído en 80 mL de THF se agregan por partes 0,65 g (50% en aceite mineral, 13,5 mmol) de NaH y después de calentar a TA, se agita durante 15 min. A continuación, se agrega lentamente gota a gota una solución de 1,6 mL (80% en tolueno, 15 mmol) de bromuro de propargilo en 20 mL de THF y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a TA. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, la fase acuosa se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía
- 20 (gel de sílice, gradiente: Cic/EtOAc 4:1 luego 2:1).
 Rendimiento: 0,65 g (26,4 % del teórico)
 C₁₂H₉NO (M = 183,212)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 184 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 184
 Valor R_f: 0,34 (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1)

- 25

7b 1-prop-2-inil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol

Se ajusta una solución de 250 mg (1,37 mmol) de 1-prop-2-inil-1H-indol-5-carbaldehído y 200 μ L (2,37 mmol) de pirrolidina en 50 mL de THF con ácido acético glacial a pH 5, se mezcla con 550 mg (2,47 mmol) de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ y se agita durante 24 h a TA. Se agregan 20 mL de solución saturada de K_2CO_3 , se extrae con 50 mL de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 325 mg (100 % del teórico)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (M = 238,335)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 239 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 239

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0,5)

7c 1-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-prop-2-inil]-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 337 mg (1,41 mmol) de 1-prop-2-inil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol y 345 mg (1,41 mmol) de 2,5-dibromo-piridina en 50 mL de THF y 0,4 mL de diisopropilamina 5 mg (0,03 mmol) de CuI y 18 mg (0,03 mmol) de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ y la mezcla de reacción se agita durante 17 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 30 mL de EtOAc, la fase orgánica se lava con 30 mL de agua y 30 mL de solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 145 mg (26,0 % del teórico)

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{BrN}_3$ (M = 394,318)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 394/396 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 394/396

Valor R_f: 0,62 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

7d 1-[3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-inil]-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 59 mg (0,15 mmol) 1-[3-(5-bromo-piridin-2-il)-prop-2-inil]-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol y 50 mg (0,32 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 5 mL de 1,4-dioxano 0,5 mL de solución de Na_2CO_3 2 M y 10 mg (0,01 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 2,5 h a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 3 mL de agua, se extrae con 5 mL de EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 21,8 mg (34,1 % del teórico)

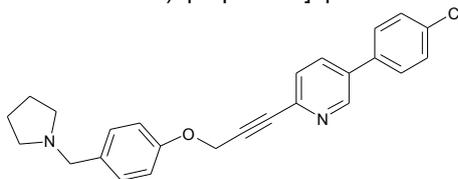
$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ (M = 425,965)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 426/428

Tiempo de retención HPLC: 6,75 min (método A).

Ejemplo 8

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-prop-1-inil]-piridina



40

8a 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-in-1-ol

En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 500 mg (2,36 mmol) de 3-(5-bromo-piridin-2-il)-prop-2-in-1-ol y 600 mg (3,72 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 10 mL de DMF y 2,5 mL de agua 1 mL (7,22 mmol) de trietilamina, 23 mg (0,1 mmol) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 57,5 mg (0,19 mmol) de bifenil-2-il-di-ter-butil-fosfina y la mezcla de reacción se agita durante 8 h a 60°C. Luego se agregan 400 mg (2,48 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico y se agita durante otras 19 h a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 10 mL de agua y 10 mL de EtOAc, se satura la fase acuosa con NaCl, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1).

Rendimiento: 228 mg (39,6 % del teórico)

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ (M = 243,695)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 244/246 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 244/246

Valor R_f: 0,23 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

55

8b 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-prop-1-inil]-piridina

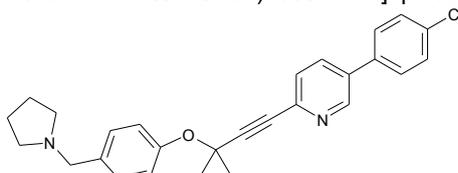
En una solución de 100 mg (0,41 mmol) de 3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-in-1-ol y 88 mg (0,5 mmol) de 4-pirrolidin-1-ilmetil-fenol en 4 mL de THF se vierten 131 mg (0,5 mmol) de trifenilfosfina. A continuación, se agregan lentamente gota a gota 0,1 mL (0,5 mmol) del éster diisopropílico del ácido azo-dicarboxílico y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en 1 mL de DMF y se purifica por HPLC. El producto obtenido que aún contiene óxido de trifenilfosfina, se purifica nuevamente por cromatografía (gel de sílice, EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1).

Rendimiento: 6,5 mg (3,9 % del teórico)
C₂₅H₂₃ClN₂O (M = 402,928)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405
Valor R_f: 0,72 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 9

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metil-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-but-1-inil]-piridina



15 9a 4-(5-bromo-piridin-2-il)-2-metil-but-3-in-2-ol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 0,99 mL (10,0 mmol) de 2-metil-but-3-in-2-ol y 2,44 g (10,0 mmol) de 2,5-dibromo-piridina en 50 mL de THF y 2,8 mL (20 mmol) de diisopropilamina 38 mg (0,2 mmol) de CuI y 143 mg (0,2 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y la mezcla de reacción se agita durante 15 min a TA. La mezcla de reacción se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1).

Rendimiento: 2,0 g (83,3 % del teórico)
C₁₀H₁₀BrNO (M = 240,101)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 240/242 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 240/242
Valor R_f: 0,29 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

9b 4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-but-3-in-2-ol

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 720 mg (3,0 mmol) de 4-(5-bromo-piridin-2-il)-2-metil-but-3-in-2-ol y 593 mg (3,6 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 60 mL de 1,4-dioxano 3 mL de solución de Na₂CO₃ 2 M y 173 mg (0,15 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 18 h a 85°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 420 mg (51,5 % del teórico)
C₁₆H₁₄ClNO (M = 271,749)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 272/274 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 272/274
Valor R_f: 0,42 (gel de sílice, PE/EtOAc 1:1)

40 9c 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metil-3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-but-1-inil]-piridina

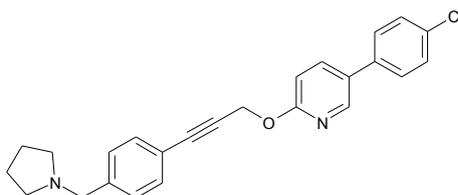
En una solución de 136 mg (0,5 mmol) de 4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-2-metil-but-3-in-2-ol y 88 mg (0,5 mmol) de 4-pirrolidin-1-ilmetil-fenol en 20 mL THF se vierten 131 mg (0,5 mmol) de trifenilfosfina. A continuación, se agregan lentamente gota a gota 0,1 mL (0,5 mmol) de éster diisopropílico del ácido azo-dicarboxílico y la mezcla de reacción se agita durante 24 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por HPLC.

Rendimiento: 3 mg (1,4 % del teórico)
C₂₇H₂₇ClN₂O (M = 430,982)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433
Tiempo de retención HPLC: 7,78 min (método A)

Ejemplo 10

5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-prop-2-iniloxi]-piridina



10a 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ol

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 8,0 g (21,7 mmol) de 5-yodo-piridin-2-ol y 3,81 g (23,9 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 120 mL de 1,4-dioxano y 30 mL de MeOH seco 21,7 mL de solución de Na₂CO₃ 2 M y 250 mg (0,22 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 19 h a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se filtra el precipitado, se lo lava con agua y se lo seca a 40°C en una estufa de secado con aire en circulación hasta obtener un peso constante.

Rendimiento: 3,8 g (85,1 % del teórico)

C₁₁H₈ClNO (M = 205,646)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 206/208 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 206/208

Valor R_f: 0,56 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

10b 5-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-piridina

En una suspensión de 3,8 g (18,5 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-ol y 5,1 g (37 mmol) de K₂CO₃ en 50 mL de DMF se vierten 2 mL de (80% en tolueno, 18,5 mmol) de 3-bromo-propina y la mezcla de reacción se agita durante 64 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 80 mL de agua, se extrae con 150 mL de EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1).

Rendimiento: 216 mg (4,8 % del teórico)

C₁₄H₁₀ClNO (M = 243,695)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 244/246 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 244/246

Valor R_f: 0,16 (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1)

10c 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-prop-2-iniloxi]-piridina

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 110 mg (0,45 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-prop-2-iniloxi-piridina y 129 mg (0,45 mmol) de 1-(4-yodo-bencil)-pirrolidina en 9 mL de THF 221 mg (0,68 mmol) de Cs₂CO₃, 4 mg (0,02 mmol) de CuI y 23 mg (0,02 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 4,5 h a TA. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 20 mL de solución de NH₃ al 3% y 40 mL de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica primero por HPLC y luego por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0,1).

Rendimiento: 28 mg (15,5 % del teórico)

C₂₅H₂₃ClN₂O (M = 402,928)

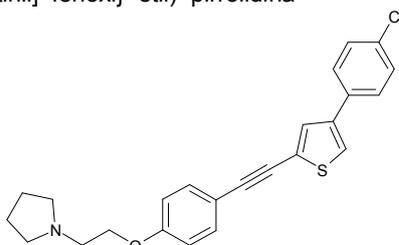
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 19:1:0,1)

Tiempo de retención HPLC: 6,43 min (método A)

Ejemplo 11

1-(2-{4-[4-(4-cloro-fenil)-tiofen-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-pirrolidina



11a (4-bromo-tiofen-2-iletinil)-trimetil-silano

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 10,0 g (38,85 mmol) de 2,4-dibromtiofeno en 300 mL de THF 0,37 g (1,94 mmol) de CuI, 2,24 g (1,94 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 16,2 mL de trietilamina, la mezcla de reacción se enfría a -78°C y luego a esta temperatura se agrega lentamente gota a gota una solución de 5,6 mL (38,85 mmol) de etinil-trimetil-silano en 250 mL de THF. Una vez finalizada la adición, se deja calentar lentamente hasta TA y se agita durante toda la noche. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla

con agua, se extrae hasta agotar con DCM y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, se tritura el residuo con PE, se filtra de los componentes insolubles y el disolvente se concentra por evaporación. El residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, PE).

Rendimiento: 9,5 g (56,6 % del teórico)

5 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrSSi}$ (M = 259,242)

Valor R_f: 0,77 (gel de sílice, PE)

11b 4-bromo-2-etinil-tiofeno

10 En una solución enfriada a 0°C de 6,3 g (14,58 mmol) de (4-bromo-tiofen-2-iletinil)-trimetil-silano en 60 mL de THF se vierten 4,6 g (14,58 mmol) de TBAF. Se retira el baño de enfriamiento y se agita durante 30 min. La mezcla de reacción se mezcla con EtOAc, se lava con agua y la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, PE).

Rendimiento: 1,9 g (69,7 % del teórico)

15 $\text{C}_6\text{H}_3\text{BrS}$ (M = 187,059)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 186/188 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 186/188

11c 1-[2-[4-(4-bromo-tiofen-2-iletinil)-fenoxi]-etil]-pirrolidina

20 En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 293 mg (1,56 mmol) de 4-bromo-2-etinil-tiofeno y 620 mg (1,56 mmol) de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina en 10 mL de THF 0,3 mL (3,13 mmol) de piperidina, 14,9 mg (0,08 mmol) de CuI y 90,3 mg (0,08 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a TA. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 150 mg (0,8 mmol) de 4-bromo-2-etinil-tiofeno y se agita durante 24 h más a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se tritura el residuo con EtOAc y se filtran los componentes insolubles. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0,2).

Rendimiento: 300 mg (51,0 % del teórico)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNOS}$ (M = 376,318)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 376/378 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 376/378

30 Valor R_f: 0,52 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 9:1:0,1)

11d 1-(2-[4-[4-(4-cloro-fenil)-tiofen-2-iletinil]-fenoxi]-etil)-pirrolidina

35 En una atmósfera de N_2 se vierten en una solución de 310 mg (0,82 mmol) de 1-[2-[4-(4-bromo-tiofen-2-iletinil)-fenoxi]-etil]-pirrolidina y 129 mg (0,82 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 10 mL de 1,4-dioxano 5 mL de solución de Na_2CO_3 2 M y 47 mg (0,41 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 1 h a reflujo. La solución caliente se filtra sobre un filtro de fibra de vidrio, el filtrado se extrae con EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre MgSO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 8:2:0,2).

40 Rendimiento: 23 mg (6,8 % del teórico)

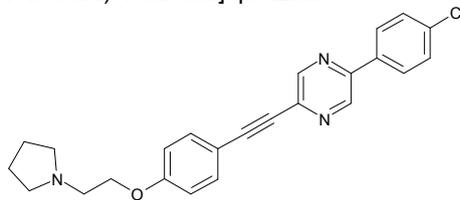
$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClNOS}$ (M = 407,966)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 408/410 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 408/410

Tiempo de retención HPLC: 5,35 min (método B)

45 Ejemplo 12

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-pirazina



12a 5-(4-cloro-fenil)-pirazin-2-ilamina

50 En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 8,7 g (50,0 mmol) de 5-bromo-pirazin-2-ilamina y 8,0 g (50,0 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 150 mL de 1,4-dioxano y 50 mL de MeOH 50 mL de solución de Na_2CO_3 2 M y 1,2 g (1,0 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 2,5 h a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: DCM luego DCM/MeOH 20:1).

55 Rendimiento: 8,3 g (80,7 % del teórico)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3$ (M = 205,648)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 206/208 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 206/208
Tiempo de retención HPLC: 7,15 min (método A)

12b 2-(4-cloro-fenil)-5-yodo-pirazina

En la oscuridad se vierten en una solución de 4,8 g (23,3 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-pirazin-2-ilamina en 100 mL de CCl₄ y 50 mL de DCM 4,9 mL (40,0 mmol) de *tert.*-butilnitrito y 7,6 g (30 mmol) de yodo y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a TA. Se mezcla con 100 mL de agua y 50 mL de solución de Na₂S₂O₃ al 10%, se separa la fase orgánica, se lava nuevamente con 50 mL de solución de Na₂S₂O₃ al 10% y en cada caso dos veces con 50 mL de agua, y se seca sobre MgSO₄. Se filtra sobre carbón activado, se concentra por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: PE luego PE/EtOAc 8:2).

Rendimiento: 3,4 g (46,0 % del teórico)

C₁₀H₆ClIN₂ (M = 316,530)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 317/319 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 317/319

Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, PE/EtOAc 9:1)

12c 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-pirazina

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 316 mg (1,0 mmol) de 2-(4-cloro-fenil)-5-yodo-pirazina y 215 mg (1,0 mmol) de 1-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina en 50 mL de THF y 0,4 mL (3 mmol) de trietilamina 19 mg (0,1 mmol) de CuI, 82 mg (0,1 mmol) de cloruro de [1,1'-bis-(difenilfosfin)-ferrocen]-paladio (II) y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 100 mg (0,32 mmol) de 2-(4-cloro-fenil)-5-yodo-pirazina y nuevamente se agita durante toda la noche. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución de Na₂CO₃ al 10%, se extrae hasta agotar con DCM, se lavan las fases orgánicas combinadas tres veces con agua y se secan sobre MgSO₄. Se filtra sobre carbón activado, se concentra por evaporación al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente: EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH₃ 9:9:1).

Rendimiento: 170 mg (42,1 % del teórico)

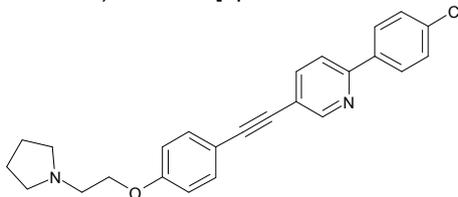
C₂₄H₂₂ClN₃O (M = 403,915)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 404/406

Valor R_f: 0,58 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 9:1:0,1)

Ejemplo 13

2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina



13a 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-piridina

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 3,00 g (10,6 mmol) de 5-bromo-2-yodo-piridina y 3,37 g (21,1 mmol) de ácido 4-clorofenil-borónico en 60 mL de 1,4-dioxano y 15 mL de MeOH 11 mL de solución de Na₂CO₃ 2 M y 240 mg (0,21 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 3 h a 110°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 50 mL de agua, 10 mL de solución de NH₃ al 3% y 150 mL de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic).

Rendimiento: 1,52 g (53,6 % del teórico)

C₁₁H₇BrClN (M = 268,542)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 268/270/272 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 268/270/272

Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, Cic)

13b 2-(4-cloro-fenil)-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina

En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 403 mg (1,5 mmol) de 5-bromo-2-(4-cloro-fenil)-piridina y 322 mg (1,5 mmol) de 1-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina en 10 mL de THF 773 mg (2,25 mmol) de Cs₂CO₃, 14 mg (0,08 mmol) de CuI y 87 mg (0,08 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a TA. A continuación, se calienta durante 16 h a 60°C. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con 30 mL de agua, 5 mL de solución de NH₃ al 3% y 60 mL de EtOAc, se separa la fase orgánica y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica primero por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 19:1:0,1) y luego por HPLC.

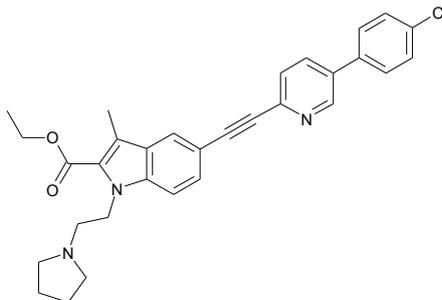
Rendimiento: 9 mg (2,2 % del teórico)
 $C_{25}H_{23}ClN_2O$ (M = 402,928)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 403/405
 Tiempo de retención HPLC: 8,11 min (método A)

5

Ejemplo 14

Éster etílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-2-carboxílico



10

14a Éster etílico del ácido 3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trimetilsilaniletinil-1H-indol-2-carboxílico

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 2,82 g (10 mmol) de éster etílico del ácido 5-bromo-3-metil-1H-indol-2-carboxílico y 1,52 mL (11 mmol) de etinil-trimetil-silano en 3 mL (30 mmol) de piperidina y 30 mL de THF 577 mg (0,5 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 95 mg (0,5 mmol) de CuI, y la mezcla de reacción se agita durante 14 h a 60°C. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 9:1).

15

Rendimiento: 1,3 g (43,4 % del teórico)

20

$C_{17}H_{21}NO_2Si$ (M = 299,448)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 300 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 300

Valor R_f: 0,61 (gel de sílice, Cic/EtOAc 7:3)

14b Éster etílico del ácido 5-etinil-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-2-carboxílico

25

En una atmósfera de argón se vierten en una suspensión de 900 mg (3,0 mmol) de éster etílico del ácido 3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-5-trimetilsilaniletinil-1H-indol-2-carboxílico y 457 mg (3,3 mmol) de K₂CO₃ en 10 mL de DMF 562 mg (3,3 mmol) de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina (aplicada como clorhidrato) y la mezcla de reacción se agita durante 42 h a 60°C. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1).

30

Rendimiento: 250 mg (25,6 % del teórico)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (M = 324,426)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 325 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 325

35

Tiempo de retención HPLC: 4,59 min (método B)

14c Éster etílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-2-carboxílico

40

En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 250 mg (0,77 mmol) de éster etílico del ácido 5-etinil-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol-2-carboxílico y 243 mg (0,77 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-yodo-piridina en 1,52 mL (15,4 mmol) de piperidina y 25 mL de THF 11 mg (0,02 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 3 mg (0,02 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a TA. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica primero por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1) y luego por HPLC.

45

Rendimiento: 7 mg (1,8 % del teórico)

$C_{31}H_{30}ClN_3O_2$ (M = 512,057)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 512/514 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 512/514

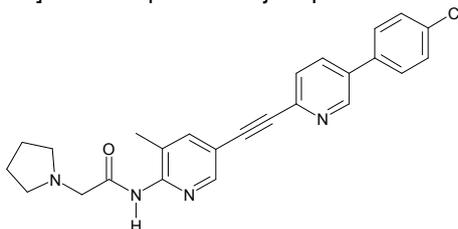
50

Valor R_f: 0,67 (Alox, Cic/EtOAc 2:1)

Tiempo de retención HPLC: 5,96 min (método B)

Ejemplo 15

N-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-il-acetamida



15a *N*-(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-2-cloro-acetamida

- 5 En una solución enfriada a 0°C de 3,74 g (20 mmol) de 2-amino-5-bromo-3-metilpiridina en 50 mL de DCM se vierten 1,75 mL (22 mmol) de cloruro de cloroacetilo y luego se agregan lentamente gota a gota 6,1 mL (44 mmol) de trietilamina. Una vez finalizada la adición, se retira el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a TA. Se vierte en agua, se extrae hasta agotar con DCM, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, Cic/EtOAc 2:1).
10 Rendimiento: 2,7 g (51,2 % del teórico)
C₈H₈BrClN₂O (M = 263,523)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 263/265/267 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 263/265/267
Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

15 15b *N*-(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida

- En una suspensión de 2,37 g (9,0 mmol) de *N*-(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-2-cloro-acetamida y 2,49 g (18 mmol) de K₂CO₃ en 22,5 mL de DMF se vierten 0,81 mL (9,9 mmol) de pirrolidina y la mezcla de reacción se agita durante 20 h a TA. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se recoge en un poco de éster diisopropílico, se enfría a 0°C, se recogen los cristales producidos y se secan al aire.
20 Rendimiento: 1,4 g (52,2 % del teórico)
C₁₂H₁₆BrN₃O (M = 298,185)

25 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 298/300 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 298/300
Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

15c *N*-(3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida

- 30 En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 447 mg (1,5 mmol) de *N*-(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida y 0,23 mL (1,65 mmol) de etinil-trimetil-silano en 0,45 mL (4,5 mmol) de piperidina y 10 mL de THF 35 mg (0,03 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 5,7 mg (0,03 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 14 h a TA. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 35 mg de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y la mezcla de reacción se calienta durante 4 h a 50°C. Se diluye con agua, se extrae hasta agotar con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con solución saturada de NaCl y se secan sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1).
35 Rendimiento: 210 mg (44,4 % del teórico)
C₁₇H₂₅N₃OSi (M = 315,494)

40 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 316 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 316
Valor R_f: 0,65 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

15d *N*-(5-etinil-3-metil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida

- 45 En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 150 mg (0,48 mmol) de *N*-(3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida en 10 mL de THF 132 mg (0,48 mmol) de TBAF y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, se obtiene el producto deseado.
50 Rendimiento: 110 mg (95,2 % del teórico)
C₁₄H₁₇N₃O (M = 243,311)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 244 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 244
Valor R_f: 0,48 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

55 15e *N*-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-piridin-2-il}-2-pirrolidin-1-il-acetamida

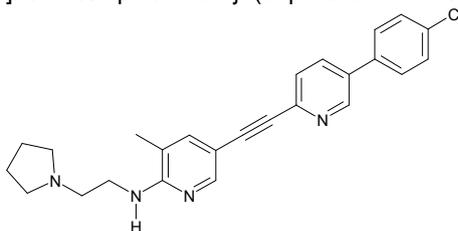
En una atmósfera de argón se vierten en una solución de 73 mg (0,3 mmol) de *N*-(5-etinil-3-metil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida y 95 mg (0,3 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-yodo-piridina en 59 μ L (0,6 mmol) de piperidina y 10 mL de THF 4 mg (0,01 mmol) de Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 1 mg (0,01 mmol) de CuI y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a TA. Se concentra por evaporación al vacío, se recoge el residuo en EtOAc, la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica primero por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 95:5:0,5) y luego se purifica por HPLC.

Rendimiento: 22 mg (17,0 % del teórico)
C₂₅H₂₃ClN₄O (M = 430,941)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 431/433
Valor R_f: 0,39 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

Ejemplo 16

{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina



16a (5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

A una atmósfera de argón se agrega gota a gota, lentamente, una solución enfriada a 0°C de 800 mg (2,68 mmol) de *N*-(5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-2-pirrolidin-1-il-acetamida (Ejemplo 15b) en 10 mL de THF 2 mL de una solución 1 M de LiAlH₄ en THF y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a esta temperatura. Se agrega lentamente gota a gota NaOH al 20%, se agrega a la suspensión K₂CO₃ sólido y se agita vigorosamente. Se filtra el precipitado, se concentra el filtrado por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2).

Rendimiento: 500 mg (65,6 % del teórico)
C₁₂H₁₈BrN₃ (M = 284,201)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 284/286
Valor R_f: 0,25 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

16b (3-metil-5-trimetilsilaniletinil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 15c a partir de 500 mg (1,76 mmol) de (5-bromo-3-metil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina y 0,29 mL (2,11 mmol) de etinil-trimetil-silano, calentando la mezcla de reacción durante 12 h a 50°C.

Rendimiento: 400 mg (75,4 % del teórico)
C₁₇H₂₇N₃Si (M = 301,511)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 302 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 302
Valor R_f: 0,27 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 90:10:1)

16c (5-etinil-3-metil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 15d a partir de 400 mg (1,33 mmol) de (3-metil-5-trimetilsilanil-etinil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina.

Rendimiento: 250 mg (82,2 % del teórico)
C₁₄H₁₉N₃ (M = 229,328)

Valor R_f: 0,51 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/NH₃ 80:20:2)

16d {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

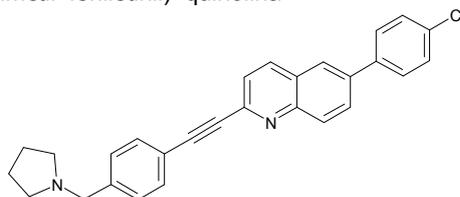
Preparada de manera análoga al Ejemplo 15e a partir de 69 mg (0,3 mmol) de (5-etinil-3-metil-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina y 95 mg (0,3 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-yodo-piridina, purificando el producto bruto por cromatografía en Alox luego de la elaboración (Cic/EtOAc 6:4).

Rendimiento: 12 mg (9,6 % del teórico)
C₂₅H₂₅ClN₄ (M = 416,958)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 417/419
Valor R_f: 0,42 (Alox, Cic/EtOAc 1:1)

Ejemplo 17:

6-(4-cloro-fenil)-2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-feniletinil)-quinolina

17a Cloruro del ácido (*E*)-3-etoxi-acrílico

En una solución de 14,99 mL (0,206 mol) de cloruro de tionilo en 300 mL tolueno se vierten por partes a temperatura ambiente 20 g (0,172 mol) de ácido (*E*)-3-etoxi-acrílico y se calienta durante 2 h a 90 °C. La mezcla de reacción se concentra por evaporación hasta sequedad y el aceite remanente de color amarillo se sigue convirtiendo sin purificación.

17b (*E*)-*N*-(4-bromo-fenil)-3-etoxi-acrilamida

Se disuelven 26,63 g (0,155 mol) de 4-bromoanilina en 120 mL de piridina y se mezclan gota a gota a una temperatura que oscila entre 0°C y 5°C con 23,14 g (0,172 mol) de cloruro de ácido (*E*)-3-etoxi-acrílico y se agita durante una hora a 0°C. A continuación se deja calentar hasta TA y se agita la mezcla de reacción durante 14 h. La mezcla de reacción se mezcla con agua, se filtra el precipitado producido y se lava con agua. La sustancia sólida se seca a 65°C en la estufa de secado.

Rendimiento: 37,84 g (90,4 % del teórico)

$C_{11}H_{12}BrNO_2$ (M = 270,12)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272

Valor R_f: 0,7 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 270/272

17c 6-bromo-1*H*-quinolin-2-ona

Se colocan por partes 37,8 g (0,14 mol) de (*E*)-*N*-(4-bromo-fenil)-3-etoxi-acrilamida en 200 mL de ácido sulfúrico concentrado y se agita durante 2 h a TA. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua helada, se filtra el precipitado y se lava con agua. La sustancia sólida se seca a 70° C en estufa de secado.

Rendimiento: 28,6 g (91,2 % del teórico)

C_9H_6BrNO (M = 224,05)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 224/226

Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, EtOAc)

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 224/226

17d 6-(4-cloro-fenil)-1*H*-quinolin-2-ona

Se mezcla una solución de 22,7 g (0,101 mol) de 6-bromo-1*H*-quinolin-2-ona en 380 mL de 1,4-dioxano y 380 mL de MeOH con 141,5 mL (0,283 ml) de solución de Na₂CO₃ 2 M y se satura con argón. A continuación se agregan sucesivamente 3,735 g (3,23 mmol) de tetrakis-trifenil-fosfano-paladio y ácido 4-clorofenilborónico. La mezcla de reacción se calienta durante cuatro horas a 110°C y luego se concentra por evaporación hasta un volumen de 300 mL. Se agregan 1,2 L de agua y se filtra el precipitado. La sustancia sólida se seca a 55° C en la estufa de secado, se lava con éster diisopropílico y se seca nuevamente.

Rendimiento: 25,4 (89,5 % del teórico)

$C_{15}H_{10}ClNO$ (M = 255,70)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 256/258

Valor R_f: 0,6 (gel de sílice, EtOAc/PE 3:1)

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 256/258

17e 2-bromo-6-(4-cloro-fenil)-quinolina

Se calientan 50 g (0,174 mol) de oxibromuro de fósforo a 65° C, se mezclan con 10 g (0,039 mol) de 6-(4-cloro-fenil)-1*H*-quinolin-2-ona y se calientan durante 3 h a 110° C. La mezcla de reacción se vierte luego en agua helada y se alcaliniza con solución amoniacal. El precipitado se filtra y se seca a 60° C en la estufa de secado.

Rendimiento: 12,28 g (98,8 % del teórico)

$C_{15}H_9BrClN$ (M = 318,60)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 318/320/322

Valor R_f: 0,8 (gel de sílice, Cic/EtOAc 3:1)

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 318/320/322

17f 4-[6-(4-cloro-fenil)-quinolin-2-iletinil]-benzaldehído

En una atmósfera de nitrógeno se vierten en forma sucesiva en una solución de 85 mg (0,66 mmol) de 4-etil-benzaldehído y 2,6 mL (18,67 mmol) de trietilamina en 5 mL de DMF absoluta y 10 mL de acetonitrilo 0,6 mg CuI, 9,3 mg Pd(PPh₃)₂Cl₂ y 318 mg (1 mmol) de 2-bromo-6-(4-cloro-fenil)-quinolina. La mezcla de reacción se agita durante 14 horas a TA y se concentra por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de

gel de sílice (PE/EtOAc 1:1).

Rendimiento: 290 mg (78,8 % del teórico)

C₂₄H₁₄ClNO (M = 367,83)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 368/370

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 368/370

Valor R_f: 0,84 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

17g 6-(4-cloro-fenil)-2-(4-pirrolidin-1-ilmetil-feniletinil)-quinolina

A una solución de 290 mg (0,78 mmol) de 4-[6-(4-cloro-fenil)-quinolin-2-iletinil]-benzaldehído y 56 mg (0,78 mmol) de pirrolidina en 10 mL de THF se agregan por partes a TA 3 mg de ácido p-toluensulfónico y 100 µL de ácido acético glacial y se agita durante 30 minutos. Luego se agregan por partes 334 mg (1,57 mmol) de NaBH(OAc)₃ y la mezcla de reacción se agita durante 14 h. Se añaden algunas gotas de agua a la mezcla de reacción y se agita durante 15 minutos. A continuación se mezcla la mezcla de reacción con K₂CO₃ y se filtra. El filtrado se concentra por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1).

Rendimiento: 150 mg (45 % del teórico)

Punto de fusión: 170–193°C

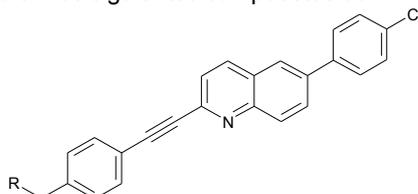
C₂₈H₂₃ClN₂ (M = 422,96)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 423/425

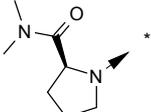
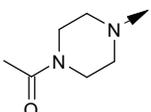
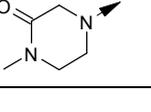
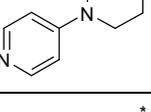
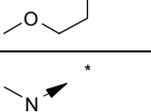
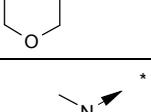
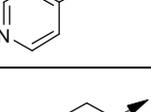
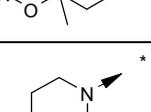
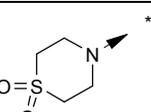
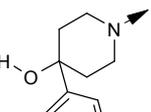
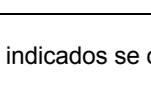
Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 423/425

Valor R_f: 0,49 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

Análogamente al Ejemplo 17g se preparan los siguientes compuestos con 17f como educto:



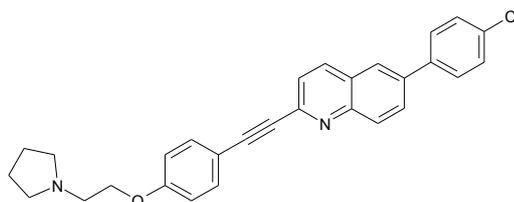
Ejemplo	R	Fórmula empírica	Espectro de masa	Pf [C]	Valor R _f
17.1		C ₂₉ H ₂₆ ClN ₃	452/54 [M+H] ⁺	176–182	0,33
17.2		C ₂₈ H ₂₃ ClN ₂ O	439/41 [M+H] ⁺	170–174	0,45
17.3		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	159–165	0,52
17.4		C ₃₂ H ₃₀ ClN ₃	492/94 [M+H] ⁺	140–148	0,21
17.5		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	139–147	0,61
17.6		C ₃₀ H ₂₇ ClN ₂ O	467/69 [M+H] ⁺	143–173	0,61

17.7		$C_{31}H_{28}ClN_3O$	494/96 $[M+H]^+$	142–145	0,31
17.8		$C_{30}H_{26}ClN_3O$	480/82 $[M+H]^+$	165–170	0,30
17.9		$C_{29}H_{24}ClN_3O$	466/68 $[M+H]^+$	152–157	0,45
17.10		$C_{33}H_{27}ClN_4$	515/17 $[M+H]^+$	214–219	0,47
17.11		$C_{28}H_{25}ClN_2O$	441/43 $[M+H]^+$	153	0,38
17.12		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	130–136	0,32
17.13		$C_{31}H_{24}ClN_3$	474/476 $[M+H]^+$	140–149	0,43
17.14		$C_{30}H_{27}ClN_2O$	467/69 $[M+H]^+$	190–192	0,30
17.15		$C_{28}H_{23}ClN_2OS$	471/73 $[M+H]^+$	170–174	0,38
17.16		$C_{28}H_{23}ClN_2O_2S$	487/89 $[M+H]^+$	216–220	0,61
17.17		$C_{35}H_{29}ClN_2O$	529/31 $[M+H]^+$	208–219	0,34

Los valores R_f indicados se obtienen en gel de sílice con DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1 como fase móvil.

Ejemplo 18:

5 6-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-quinolina



18a 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Se agita una mezcla de reacción de 44 g (0,2 mol) de 4-yodofenol, 34 g (0,2 mol) de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina, 110,56 g (0,8 mol) de K_2CO_3 y 800 mL de DMF durante 48 h a TA. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra por evaporación. El residuo se recoge en agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se extrae con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 . La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 85:15:1,5).

Rendimiento: 34,8 g (54,9 % del teórico)

$C_{12}H_{16}INO$ (M = 317,17)

Valor R_f: 0,49 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

18b 1-[2-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

En una atmósfera de nitrógeno y enfriamiento con hielo se agita una mezcla de reacción de 1,5 g (4,72 mmol) de 1-[2-(4-yodo-fenoxi)-etil]-pirrolidina, 0,735 mL (5,2 mmol) de etinil-trimetil-silano, 15 mL de piperidina, 115,5 mg (0,1 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio y 19 mg (0,1 mmol) de CuI durante 1 h. Luego se concentra la mezcla de reacción por evaporación, el residuo se recoge en 20 mL de agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 95:5:0,5).

Rendimiento: 1,244 g (91,5 % del teórico)

$C_{17}H_{25}NOSi$ (M = 287,48)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 288 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 288

Valor R_f: 0,45 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

18c 1-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Se agita una mezcla de reacción de 1,22 g (4,24 mmol) de 1-[2-(4-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina, 1,47 g (4,67 mmol) de TBAF y 25 mL de THF durante 3 h a TA. A continuación se concentra la mezcla de reacción por evaporación y el residuo se mezcla con 20 mL de solución saturada de NaCl y 50 mL de EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 . La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 0,91 g (100 % del teórico)

$C_{14}H_{17}NO$ (M = 215,29)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 216

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 216

Valor R_f: 0,33 (gel de sílice, EtOAc/MeOH/ NH_3 90:10:1)

18d 6-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-quinolina

En una solución de 142 mg (0,66 mmol) de 1-[2-(4-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina y 2,6 mL (18,67 mmol) de trietilamina en 5 mL de DMF absoluta y 10 mL de acetonitrilo se vierten en forma sucesiva en una atmósfera de nitrógeno 0,6 mg de CuI, 9,3 mg de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y 318 mg (1 mmol) de 2-bromo-6-(4-cloro-fenil)-quinolina. La mezcla de reacción se agita durante 14 h a TA y se concentra por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_3 90:10:1).

Rendimiento: 148 mg (32,7 % del teórico)

Punto de fusión: 176–185°C

$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M = 452,98)

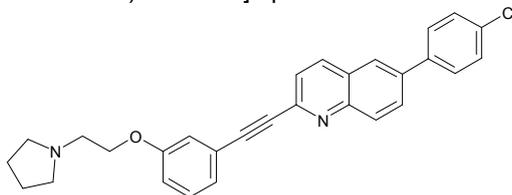
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 453/455

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 453/455

Valor R_f: 0,71 (gel de sílice, DCM/MeOH/ NH_3 80:20:1)

Ejemplo 19:

6-(4-cloro-fenil)-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-quinolina



19a 1-[2-(3-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18a a partir de clorhidrato de 1-(2-cloro-etil)-pirrolidina y 3-etinil-fenol.

Rendimiento: 1,44 g (79 % del teórico)

$C_{14}H_{17}NO$ (M = 215,29)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 216

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 216

Valor R_f: 0,37 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

19b 6-(4-cloro-fenil)-2-[3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-quinolina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18d a partir de 1-[2-(3-etinil-fenoxi)-etil]-pirrolidina y 2-bromo-6-(4-cloro-fenil)-quinolina.

Rendimiento: 135 mg (29,8 % del teórico)

Punto de fusión: 114–117°C

$C_{29}H_{25}ClN_2O$ (M = 452,98)

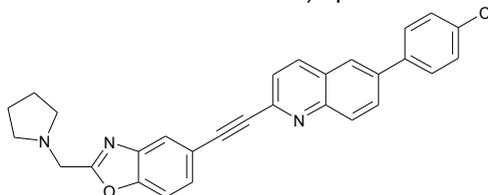
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 453/455

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 453/455

Valor R_f: 0,61 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:1)

Ejemplo 20:

20 6-(4-cloro-fenil)-2-(2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol-5-iletinil)-quinolina



20a 5-bromo-2-clorometil-benzoxazol

A una solución de 2,5 g (13,29 mmol) de 2-amino-4-bromofenol en 20 ml de etanol se agregan gota a gota a TA 1,79 mL (13,3 mmol) de 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano y se agita durante 48 h. A continuación se agregan 0,4 mL de 2-cloro-1,1,1-trimetoxi-etano y se agita durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra por evaporación. La purificación se realiza por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/etanol 80:1).

Rendimiento: 2 g (60,9 % del teórico)

$C_8H_5BrClNO$ (M = 246,49)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 246/248/250 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 246/248/250

Valor R_f: 0,95 (gel de sílice, DCM/etanol 20:1)

20b 5-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol

Se mezcla una solución de 2 g (8,11 mmol) de 5-bromo-2-clorometil-benzoxazol en 30 mL de DMF con 2,24 g (16,22 mmol) de K₂CO₃ y 0,9 mL (10,78 mmol) de pirrolidina y se agita durante 24 horas a TA. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra el desecante y el filtrado se concentra por evaporación.

Rendimiento: 2,2 g (96,4 % del teórico)

$C_{12}H_{13}BrN_2O$ (M = 281,15)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 281/283 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 281/283

Valor R_f: 0,15 (gel de sílice, DCM/etanol 50:1)

20c 5-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol

Se colocan en forma sucesiva en un matraz 71 mg (0,36 mmol) de CuI, 1 g (3,55 mmol) de 5-bromo-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol y 1,07 g (7,15 mmol) de NaI en una atmósfera de argón. A continuación se agregan 0,08 mL (0,73 mmol) de N,N'-dimetiletilendiamina y 3,5 mL de 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se calienta durante 14 h hasta reflujo. Luego se mezcla la mezcla de reacción a TA con 20 mL de solución amoniacal concentrada, se diluye con 100 mL de agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se extrae tres veces con agua y se seca sobre Na₂SO₄.

Rendimiento: 1 g (72,8 % del teórico)

$C_{12}H_{13}IN_2O$ (M = 328,15)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 329 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 329

Valor R_f: 0,35 (gel de sílice, Cic/EtOAc 1:1)

20d 2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trimetilsilaniletinil-benzoxazol

Preparado de manera análoga al Ejemplo 18b a partir de 5-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol y etinil-trimetil-silano.

Rendimiento: 0,5 g (91,6 % del teórico)

$C_{17}H_{22}N_2OSi$ (M = 298,46)

5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 299 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 299

Valor R_f: 0,5 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

20e 5-etinil-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol

10 Preparado de manera análoga al Ejemplo 18c a partir de 2-pirrolidin-1-ilmetil-5-trimetilsilaniletinil-benzoxazol.

Rendimiento: 0,265 g (69,9 % del teórico)

$C_{14}H_{14}N_2O$ (M = 226,28)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 227 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 227

Valor R_f: 0,79 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 80:20:1)

15

20f 6-(4-cloro-fenil)-2-(2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol-5-iletinil)-quinolina

Preparada de manera análoga al Ejemplo 18d a partir de 5-etinil-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol y 2-bromo-6-(4-cloro-fenil)-quinolina.

20 Rendimiento: 90 mg (13,9 % del teórico)

Punto de fusión: 151-153°C

$C_{29}H_{22}ClN_3O$ (M = 463,97)

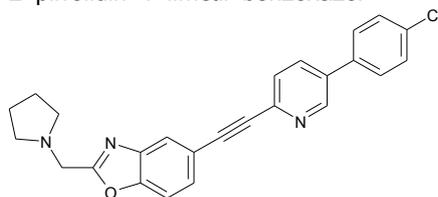
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 464/466 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 464/466

Valor R_f: 0,53 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

25

Ejemplo 21:

5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol



30 Se agita una mezcla de reacción de 260 mg (0,792 mmol) de 5-yodo-2-pirrolidin-1-ilmetil-benzoxazol, 171 mg (0,8 mmol) de 5-(4-cloro-fenil)-2-etinil-piridina, 23 mg (0,02 mmol) de tetrakis-trifenilfosfina-paladio, 3,8 mg (0,02 mmol) de CuI y 350 mg (1,075 mmol) de Cs₂CO₃ en 10 mL de THF durante 14 h en una atmósfera de argón a TA. A continuación se concentra la mezcla de reacción por evaporación y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 80:1).

Rendimiento: 140 mg (42,7 % del teórico)

35 Punto de fusión: 145°C

$C_{25}H_{20}ClN_3O$ (M = 413,91)

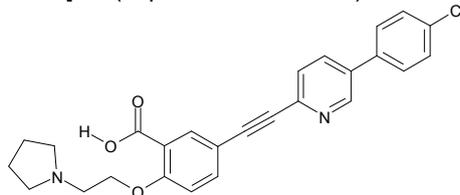
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 414/416

Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 414/416

Valor R_f: 0,1 (gel de sílice, DCM/MeOH 50:1)

40 Ejemplo 22

Ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico



45 En una solución de 369 mg (0,8 mmol) de éster metílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (Ejemplo 3.4) en 20 mL de MeOH se vierten 1,6 mL de NaOH acuoso 1 M y la mezcla de reacción se calienta durante 3 h a 70°C. Se mezcla con 1,6 mL de HCl 1 M, se concentra por evaporación al vacío y se coevapora el residuo en cada caso dos veces con 20 mL de MeOH. El residuo se tritura al calor con EtOH y se recoge.

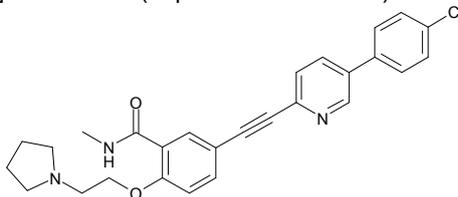
Rendimiento: 340 mg (95,1 % del teórico)

50 $C_{26}H_{23}ClN_2O_3$ (M = 446,938)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 447/449 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 447/449
 Tiempo de retención HPLC: 7,0 min (método A)

Ejemplo 22.1

5 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-N-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida

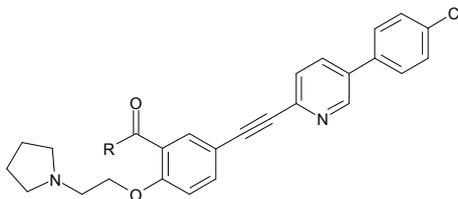


10 A una solución de 112 mg (0,25 mmol) de ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico (Ejemplo 22) en 5 mL de DMF se agregan 80 mg (0,25 mmol) de TBTU y 69 µL de trietilamina y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a TA. A continuación, se agregan 31 mg (1,0 mmol) de metilamina y se agita otras 2 h más a TA. Se concentra por evaporación al vacío, el residuo se mezcla con solución diluida de Na₂CO₃, se extrae hasta agotar con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM luego DCM/MeOH/NH₃ 7:3:0,3).
 Rendimiento: 45 mg (39,1 % del teórico)

15 C₂₇H₂₆ClN₃O₂ (M = 459,980)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462
 Tiempo de retención HPLC: 6,8 min (método A)

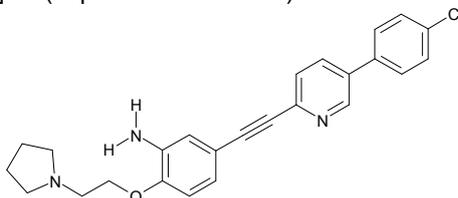
20 Los siguientes compuestos se preparan tal como se describió en el Ejemplo 22.1, empleando para el Ejemplo 22.5 carbonato de amonio como fuente de amoníaco:



Ejemplo	R	Rendi-miento (%)	Fórmula empírica	Espectro de masa	Tiempo de retención HPLC en min (método)
22.2		42,2	C ₂₈ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	474/476 [M+H] ⁺	6,95 (A)
22.3		9,3	C ₃₂ H ₃₅ ClN ₄ O ₂	543/545 [M+H] ⁺	5,30 (A)
22.4		6,9	C ₂₉ H ₂₈ ClN ₃ O ₂	486/488 [M+H] ⁺	7,07 (A)
22.5		4,0	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₂	446/448 [M+H] ⁺	6,10 (A)

Ejemplo 23

25 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina



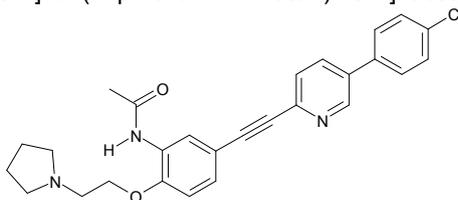
En una solución de 100 mg (0,22 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-2-[3-nitro-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina (Ejemplo 3.13) en 10 mL de EtOAc se vierten 200 mg (2,5 mmol) de NaHCO₃ y 300 mg (1,1 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II) y la mezcla de reacción se calienta durante 2 h a reflujo. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 200 mg (2,5 mmol) de NaHCO₃, 300 mg (1,1 mmol) de cloruro de estaño (II) dihidrato y 1 mL de MeOH y se calienta durante 2 h a reflujo. Después de enfriar, se mezcla con 4 g de gel de sílice, los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 8:2:0,2).

Rendimiento: 85 mg (39,1 % del teórico)
C₂₅H₂₄ClN₃O (M = 417,943)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 418/420 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 418/420
Tiempo de retención HPLC: 7,1 min (método A)

Ejemplo 23.1

N-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-acetamida



A una solución de 35 mg (84 μmol) 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina en 2 mL de DCM se agregan 16 μL (170 μmol) de acetanhídrido y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se purifica por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc luego EtOAc/MeOH/NH₃ 7:3:0,3) sin posterior elaboración.

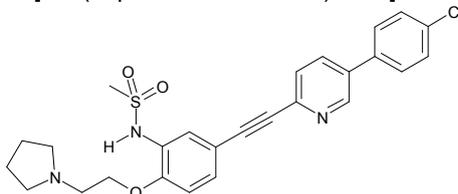
Rendimiento: 10 mg (26,0 % del teórico)

C₂₇H₂₆ClN₃O₂ (M = 459,980)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 460/462
Valor R_f: 0,55 (gel de sílice, DCM/MeOH/NH₃ 90:10:1)

Ejemplo 23.2

N-[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metansulfonamida



En una atmósfera de N₂ se vierten en una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina y 161 μL (2 mmol) de piridina en 10 mL de DCM 39 μL (0,5 mmol) de cloruro de metansulfonilo y la mezcla de reacción se agita durante 2 h a TA. Para finalizar la reacción, se agregan nuevamente 160 μL de piridina y 39 μL de cloruro de metansulfonilo y se seca durante toda la noche. Se mezcla con solución de Na₂CO₃ al 10%, se separa la fase orgánica y se elimina el disolvente al vacío. El residuo se purifica por HPLC.

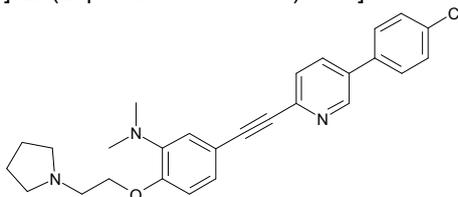
Rendimiento: 15 mg (13,0 % del teórico)

C₂₆H₂₆ClN₃O₃S (M = 496,032)

Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 496/498 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 496/498
Tiempo de retención HPLC: 6,8 min (método A)

Ejemplo 23.3

[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-dimetil-amina



En una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina en 5 mL de acetonitrilo se vierten 180 μL (2,4 mmol) de solución de formalina (37% en agua), 63 mg (1,0 mmol) de NaBH₃CN y 57 μL (1,0 mmol) de ácido acético y la mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Se acidifica con HCl al 12%, se agita vigorosamente durante una hora, se mezcla con

solución saturada de Na₂CO₃ hasta la reacción alcalina y se extrae hasta agotar con DCM. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purifica por HPLC.

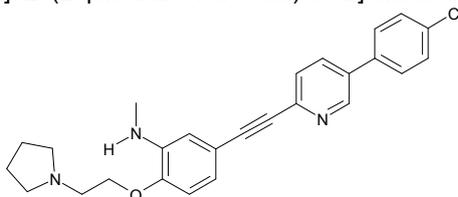
Rendimiento: 9 mg (8,4 % del teórico)

C₂₇H₂₈ClN₃O (M = 445,997)

- 5 Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 446/448 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 446/448
Tiempo de retención HPLC: 6,7 min (método A)

Ejemplo 23.4

[5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-metil-amina



10

En una atmósfera de nitrógeno se vierten en una solución de 100 mg (0,24 mmol) de 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina en 2 mL de DMF 178 μL (1,35 mmol) de dimetilacetil de N,N-dimetilformamida, la mezcla de reacción se agita durante 5 h a 60°C y se enfría durante toda la noche a TA. Luego se realiza la adición de 32 mg (0,85 mmol) de NaBH₄ y se calienta nuevamente a 60°C durante 1 h. Para finalizar la reacción, se agregan otra vez 32 mg de NaBH₄ y se calienta durante 4 h más a 60°C. Tras enfriar, se mezcla con solución saturada de NaHCO₃, se extrae hasta agotar con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. Tras eliminar el desecante y el disolvente, el residuo se purifica por HPLC.

15

Rendimiento: 0,5 mg (0,5 % del teórico)

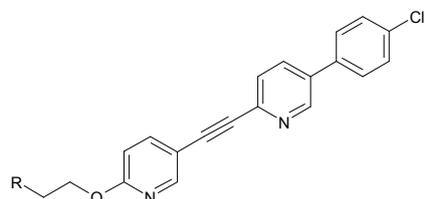
C₂₆H₂₆ClN₃O (M = 431,970)

20

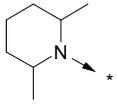
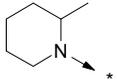
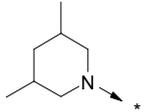
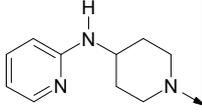
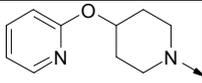
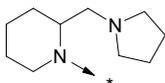
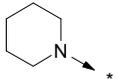
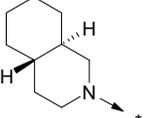
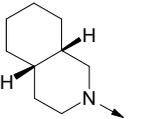
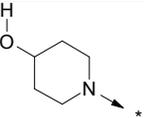
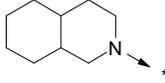
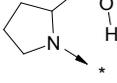
Calculado: pico molecular (M+H)⁺: 432/434 Encontrado: pico molecular (M+H)⁺: 432/434
Tiempo de retención HPLC: 7,5 min (método A)

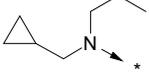
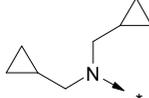
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

25



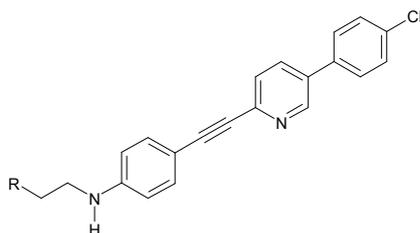
Ejemplo	R
24.1	
24.2	
24.3	

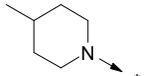
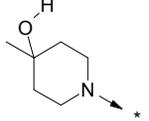
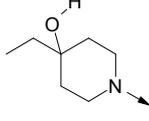
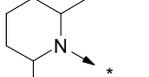
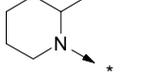
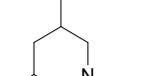
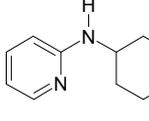
24.4	
24.5	
24.6	
24.7	
24.8	
24.9	
24.10	
24.11	
24.12	
24.13	
24.14	
24.15	

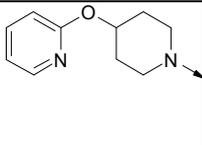
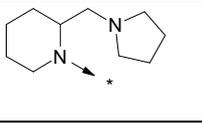
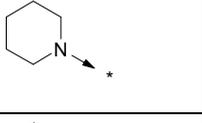
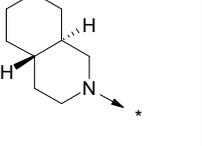
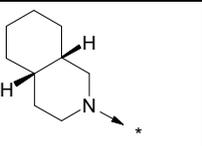
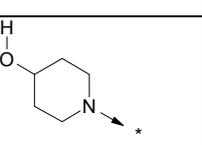
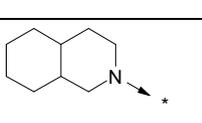
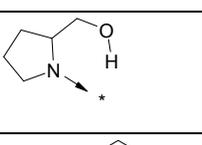
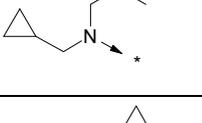
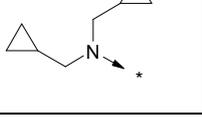
24.16	
24.17	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

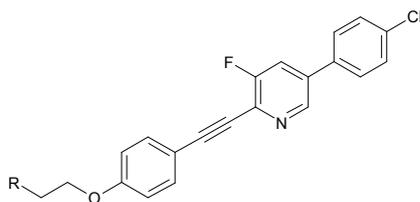
5

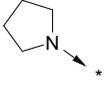
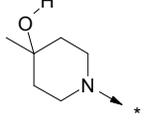
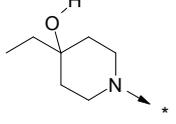
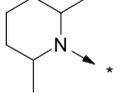
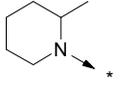
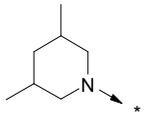
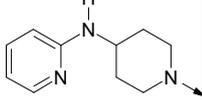
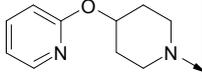
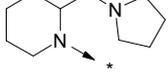
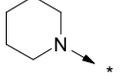
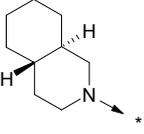


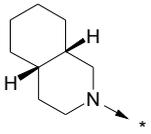
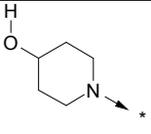
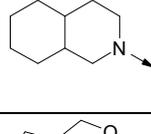
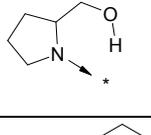
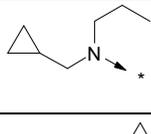
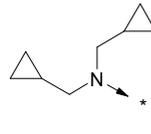
Ejemplo	R
25.1	
25.2	
25.3	
25.4	
25.5	
25.6	
25.7	

25.8	
25.9	
25.10	
25.11	
25.12	
25.13	
25.14	
25.15	
25.16	
25.17	

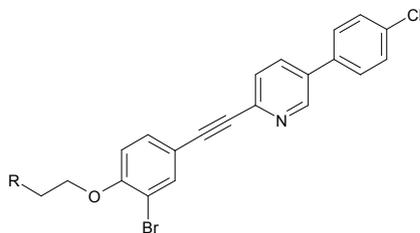
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



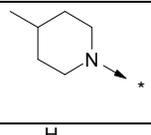
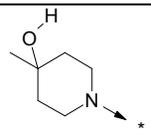
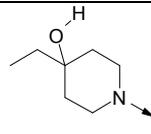
Ejemplo	R
26.1	
26.2	
26.3	
26.4	
26.5	
26.6	
26.7	
26.8	
26.9	
26.10	
26.11	

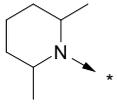
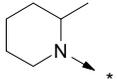
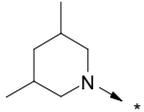
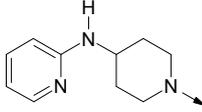
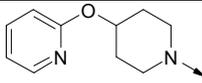
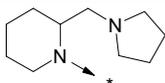
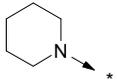
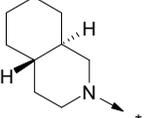
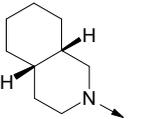
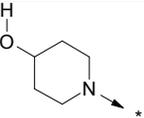
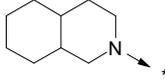
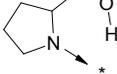
26.12	
26.13	
26.14	
26.15	
26.16	
26.17	

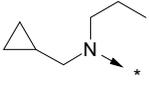
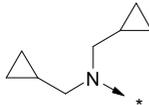
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



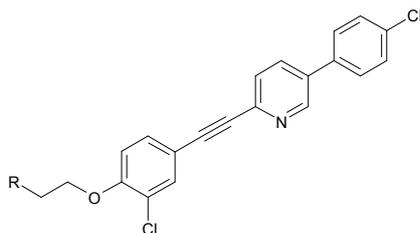
5

Ejemplo	R
27.1	
27.2	
27.3	

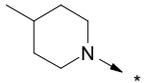
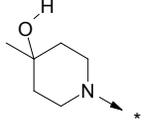
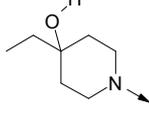
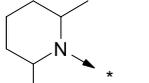
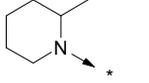
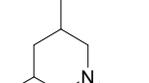
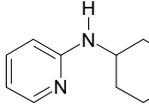
27.4	
27.5	
27.6	
27.7	
27.8	
27.9	
27.10	
27.11	
27.12	
27.13	
27.14	
27.15	

27.16	
27.17	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

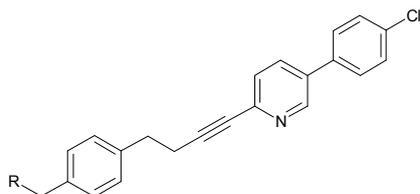


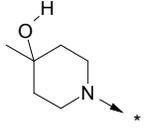
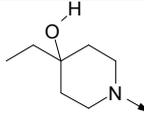
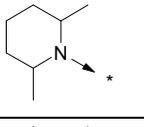
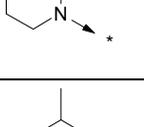
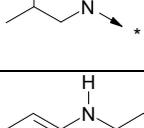
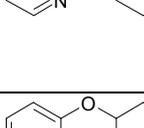
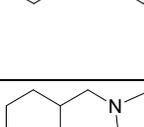
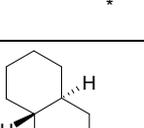
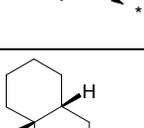
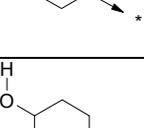
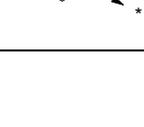
5

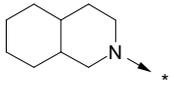
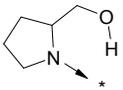
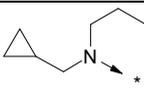
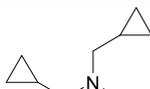
Ejemplo	R
28.1	
28.2	
28.3	
28.4	
28.5	
28.6	
28.7	

28.8	
28.9	
28.10	
28.11	
28.12	
28.13	
28.14	
28.15	
28.16	
28.17	

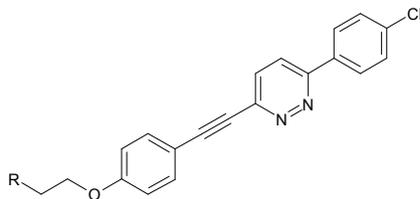
Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



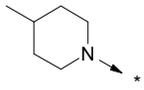
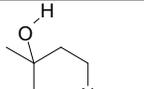
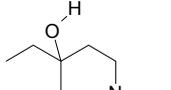
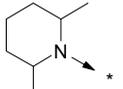
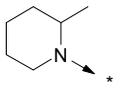
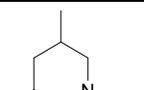
Ejemplo	R
29.1	
29.2	
29.3	
29.4	
29.5	
29.6	
29.7	
29.8	
29.9	
29.10	
29.11	

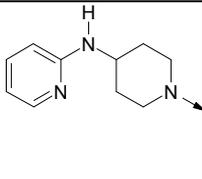
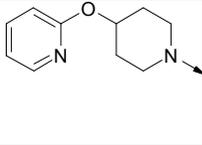
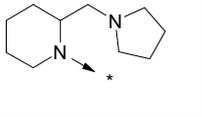
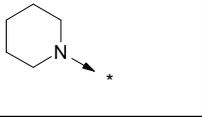
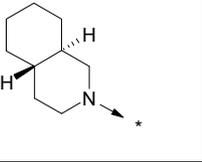
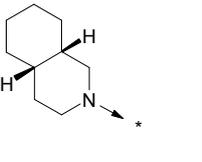
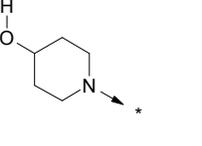
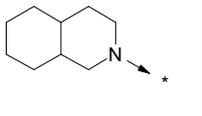
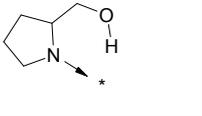
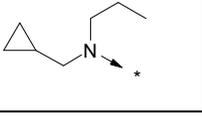
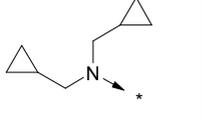
28.12	
29.13	
29.14	
29.15	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

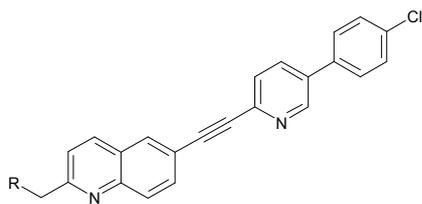


5

Ejemplo	R
30.1	
30.2	
30.3	
30.4	
30.5	
30.6	

30.7	
30.8	
30.9	
30.10	
30.11	
30.12	
30.13	
30.14	
30.15	
30.16	
30.17	

Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:

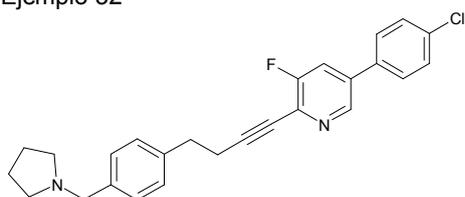


Ejemplo	R
31.1	
31.2	
31.3	
31.4	
31.5	
31.6	
31.7	
31.8	
31.9	
31.10	

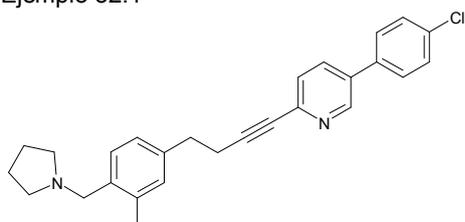
31.11	
31.12	
31.13	
31.14	
31.15	
31.16	
31.17	

Con los procedimientos descritos en la parte Encontrado anterior, también pueden obtenerse los compuestos de los ejemplos 32 a 32.12:

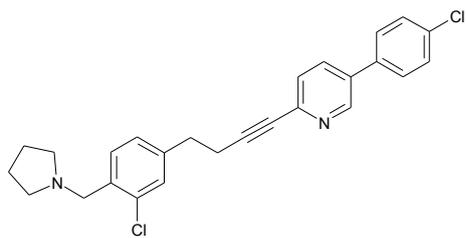
5 Ejemplo 32



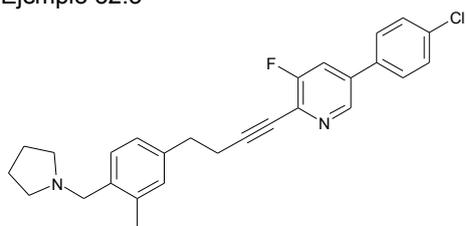
Ejemplo 32.1



10 Ejemplo 32.2

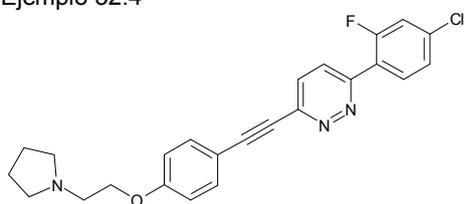


Ejemplo 32.3

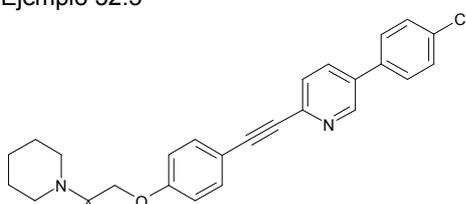


5

Ejemplo 32.4

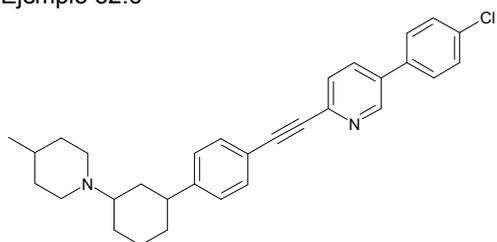


Ejemplo 32.5

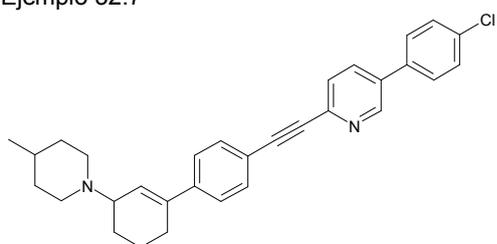


10

Ejemplo 32.6

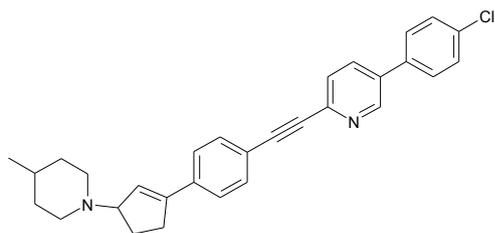


Ejemplo 32.7

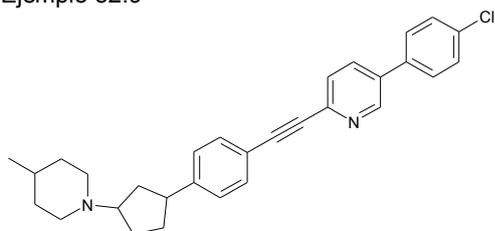


15

Ejemplo 32.8

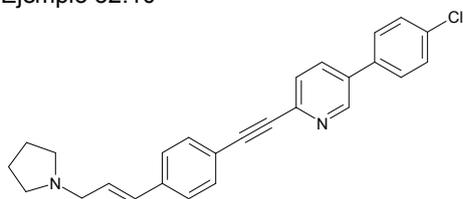


Ejemplo 32.9

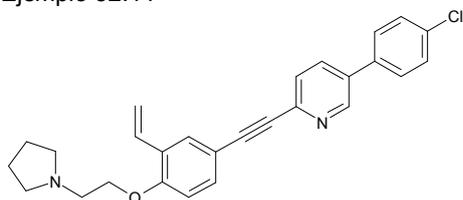


5

Ejemplo 32.10

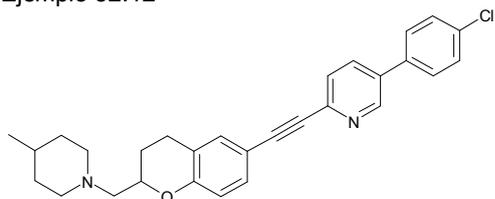


Ejemplo 32.11

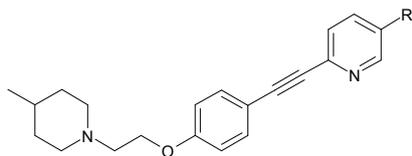


10

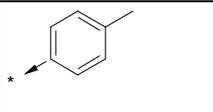
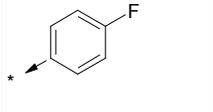
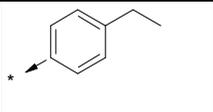
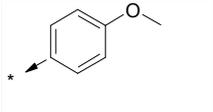
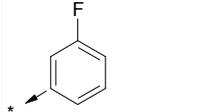
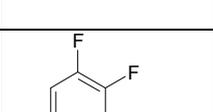
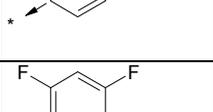
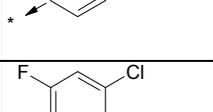
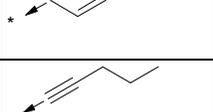
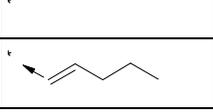
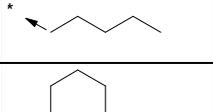
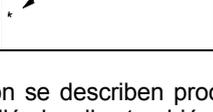
Ejemplo 32.12



15 Con los procedimientos descritos en la parte experimental anterior, también pueden obtenerse los siguientes compuestos:



Ejemplo	R
33.1	

33.2	
33.3	
33.4	
33.5	
33.6	
33.7	
33.8	
33.9	
33.10	
33.11	
33.12	
33.13	
33.14	

5 A continuación se describen procedimientos de ensayo para determinar la actividad antagónica del receptor de la MCH. Más allá de ello, también se emplean otros procedimientos de ensayo conocidos por el especialista, por ejemplo, acerca de la inhibición de la producción de AMPc mediada por el receptor de la MCH, tal como se describe por Hoogduijn M et al. en "Melanin-concentrating hormone and its receptor are expressed and functional in human skin", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296 (2002) 698-701, así como sobre la medición biosensorial de la unión de la MCH con el receptor de MCH en presencia de sustancias antagónicas por resonancia de plasmones, tal como describe Karlsson OP y Lofas S. en "Flow-mediated On-Surface Reconstitution of G-Protein Coupled Receptors for Applications in Surface Plasmon Resonance Biosensors", *Anal. Biochem.* 300 (2002), 132-138. Se encuentran
10 contenidos otros métodos de ensayo de la actividad antagónica del receptor de la MCH en las citas bibliográficas y los documentos de patente mencionados al comienzo, cuya descripción de los métodos de ensayo se adopta en la presente solicitud.

Ensayo de unión a receptor de MCH-1

Método: unión de MCH a células transfectadas hMCH-1R

Especie: humana

5 Célula de ensayo: Células CHO/Galpha16 transfectadas de modo estable con hMCH-1R

Resultados: Valores de IC₅₀

10 Se resuspenden membranas de células CHO/Galpha16 transfectadas de modo estable con hMCH-1R humano por medio de una jeringa (aguja 0,6 x 25 mm) y se diluye en tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 2 mM, pH 7,00; albúmina de suero bovino al 0,1% (sin proteasa), 0,021% de bacitracina, 1 µg/ml de aprotinina, 1 µg/ml de leupeptina y 1 µM en fosforamidona) a una concentración de 5 a 15 µg/ml.

15 Se incuban 200 microlitros de esta fracción de membrana (contiene 1 a 3 µg de proteína) durante 60 minutos a temperatura ambiente con 100 pM de hormona concentradora de ¹²⁵I-tirosilmelanina (¹²⁵I-MCH que puede obtenerse comercialmente en NEN) y concentraciones variables del compuesto de ensayo en un volumen final de 250 microlitros. Después de la incubación se filtra la reacción utilizando un recolector celular a través de un filtro de fibra de vidrio tratado con 0,5% de PEI (GF/B, Unifilter Packard). La radiactividad retenida en el filtro unido a la membrana se determina luego de agregar la sustancia de centelleo (Packard Microscint 20) en un equipo de medición (TopCount de Packard).

20 La unión no específica se define como la radioactividad unida en presencia de 1 micromol de HCM durante el período de incubación.

El análisis de la curva de concentración-unión se realiza tomando un sitio de unión al receptor.

Estándar:

25 MCH no marcada compite con ¹²⁵I-MCH marcada por la unión a receptor con un valor de IC₅₀ de entre 0,06 y 0,15 nM.

El valor de KD del radioligando es de 0,156 nM.

Ensayo de movilización de Ca²⁺ acoplado al receptor MCH-1Método: Ensayo de movilización del calcio con MCH humana (FLIPR³⁸⁴)

30 Especie: Humana

Células de ensayo: Células CHO/Galpha 16 transfectadas de modo estable con hMCH-R¹Resultados: 1ª. Medición: % de estimulación de la referencia (HCM 10⁻⁶M)

2ª. Medición: valor de pKB

Reactivos:	HBSS (10x)	(GIBCO)
	Tampón HEPES (1M)	(GIBCO)
	Pluronic F-127	(Molecular Probes)
	Fluo-4	(Molecular Probes)
	Probenecida	(Sigma)
	MCH	(Bachem)
	Albúmina de suero bovino (libre de proteasa)	(Serva)
	DMSO	(Serva)
	F12 de Ham	(BioWhittaker)
	FCS	(BioWhittaker)
	L-glutamina	(GIBCO)
	Higromicina B	(GIBCO)
	PENStrep	(BioWhittaker)
	Zeocina	(Invitrogen)

35 Se cultivan células clonales CHO/Galpha16 hMCH-R¹ en medio de cultivo celular F12 de Ham (con L-glutamina; BioWhittaker; Cat. N°: BE12-615F). Éste contiene por cada 500 ml de FCS al 10%, 1% de PENStrep, 5 ml de L-glutamina (solución de reserva 200 mM), 3 ml de higromicina B (50 mg/ml en PBS) y 1,25 ml de zeocina (de solución de reserva de 100 µg/ml). Un día antes del experimento se colocan las células en una placa de microtitulación de 384 pocillos (con paredes negras con fondo transparente, fabricante: Costar) con una densidad de 2500 células por pocillo y se cultivan en el medio descrito con anterioridad durante toda la noche a 37°C, 5% de CO₂ y 95% de humedad relativa. El día del experimento se incuban las células con medio de cultivo celular, al que se le habían agregado 2 mM de Fluo-4 y 4,6 mM de probenecida, a 37°C durante 45 minutos. Tras cargar con colorante fluorescente, las células se lavan cuatro veces con solución tampón de Hanks (1 x HBSS, 20 mM de HEPES), que está mezclada con 0,07% de probenecida. Las sustancias de ensayo se diluyen en la solución tampón de Hanks, mezcladas con 2,5% de DMSO. La fluorescencia de fondo de las células no estimuladas se mide en presencia de la sustancia en la placa de microtitulación de 384 pocillos durante cinco minutos después de la última etapa de lavado en el equipo FLIPR³⁸⁴ (dispositivos moleculares; longitud de onda de estimulación: 488 nm; longitud de onda de emisión: paso de banda 510 a 570 nm). Para la estimulación celular se diluye la MCH en tampón de Hanks con BSA al 0,1%, se pipetea durante 35 minutos luego de la última etapa de lavado en una placa de cultivo celular de 384 cavidades y luego se mide la fluorescencia estimulada con MCH en el equipo FLIPR³⁸⁴.

Análisis de datos:

5 1ª. Medición: la movilización celular de Ca^{2+} se mide como pico de la fluorescencia relativa menos el fondo y se expresa como porcentaje de la señal máxima de referencia (MCH 10^{-6}M). Esta medición sirve para la identificación de un posible efecto agonista de una sustancia de ensayo.

10 2ª. Medición: la movilización celular de Ca^{2+} se mide como pico de la fluorescencia relativa menos el fondo y se expresa como porcentaje de la señal máxima de referencia (MCH 10^{-6}M , la señal se normaliza en 100%). Los valores de EC_{50} de la curva dosis-acción de MCH con y sin sustancia de ensayo (concentración definida) se calculan gráficamente por medio del programa de curvas GraphPad Prism 2.01. Los antagonistas de MCH provocan un desplazamiento hacia la derecha de la curva de estimulación de MCH en el gráfico confeccionado.

La inhibición se expresa con el valor pKB: $\text{pKB} = \log(\text{EC}_{50}(\text{sustancia de ensayo} + \text{HC}_M) / \text{EC}_{50}(\text{HC}_M) - 1) - \log C(\text{sustancia de ensayo})$

15 Los compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo sus sales, muestran en los ensayos mencionados un efecto antagónico del receptor de MCH. Utilizando el ensayo de unión con el receptor MCH-1 descrito con anterioridad, se obtiene una actividad antagónica en un intervalo de dosis de aproximadamente 10^{-10} a 10^{-5} M, especialmente de 10^{-9} a 10^{-6} M.

20 Se determinaron los siguientes valores de IC_{50} por medio del ensayo de unión al receptor MCH-1 descrito con anterioridad:

Compuesto de acuerdo con el N° de ejemplo	Nombre de la sustancia	Valor de IC_{50}
1.8	5-(4-bromo-fenil)-2-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina	8 nM
1.3	(2-{4-[5-(3,4-difluoro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-dietil-amina	74 nM

25 A continuación se describen ejemplos de las formas farmacéuticas, donde la indicación "ingrediente activo" implica uno o varios compuestos de acuerdo con la invención, incluyendo sus sales. En el caso de una de las combinaciones descritas con una o varias sustancias activas, el término "ingrediente activo" también incluye otras sustancias activas.

Ejemplo ACápsulas para inhalación de polvos con 1 mg de ingrediente activo

35 Composición:

1 cápsula para inhalación de polvos contiene:

ingrediente activo 1,0 mg

Lactosa 20,0 mg

Cápsulas de gelatina dura 50,0 mg

40 71,0 mg

Procedimiento de preparación:

45 El ingrediente activo se tritura al tamaño de grano necesario para inhalar. El ingrediente activo triturado se mezcla en forma homogénea con la lactosa. La mezcla se trasvasa a cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo BSolución de inhalación para RespiMat[®] con 1 mg de ingrediente activo

50 Composición:

1 disparo contiene:

Ingrediente activo 1,0 mg

Cloruro de benzalconio 0,002 mg

55 Edetato disódico 0,0075 mg

Agua purificada c.s.p. 15,0 μl

Procedimiento de preparación:

El ingrediente activo y el cloruro de benzalconio se disuelven en agua y se trasvasan a cartuchos de Respimat®.

Ejemplo C

5

Solución de inhalación para nebulizador con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 frasquito contiene:

10	ingrediente activo	0,1 g	
	Cloruro de sodio	0,18 g	
	Cloruro de benzalconio	0,002 g	
	agua purificada c.s.p.		20,0 ml

15 Procedimiento de preparación:

Se disuelven el ingrediente activo, el cloruro de sodio y el cloruro de benzalconio en agua.

Ejemplo D

20

Aerosol dosificado con gas propelente con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

1 disparo contiene:

25	Ingrediente activo		1,0 mg
	Lecitina	0,1 %	
	Gas propelente c.s.p.		50,0 µl

30 Procedimiento de preparación:

El ingrediente activo micronizado se suspende en la mezcla de lecitina y gas propelente de manera homogénea. La suspensión se trasvasa a un recipiente a presión con válvula dosificadora.

Ejemplo E

35

Spray nasal con 1 mg de ingrediente activo

Composición:

40	Ingrediente activo		1,0 mg
	Cloruro de sodio	0,9 mg	
	Cloruro de benzalconio	0,025 mg	
	Edetato disódico	0,05 mg	
	Agua purificada c.s.p.		0,1 ml

45 Procedimiento de preparación:

El ingrediente activo y los excipientes se disuelven en agua y se trasvasan a un recipiente correspondiente.

Ejemplo F

50

Solución inyectable con 5 mg de sustancia activa por 5 ml

Composición:

55	Sustancia activa		5 mg
	Glucosa		250 mg
	Albúmina de suero humano		10 mg
	Glucofurool		250 mg
	Agua para inyección c.s.p.		5 ml

60 Preparación:

Disolver glucofurool y glucosa en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de preparación; trasvasar a ampollas bajo atmósfera de nitrógeno.

65

Ejemplo G

Solución inyectable con 100 mg de sustancia activa por 20 ml

Composición:		
5	Sustancia activa	100 mg
	Fosfato diácido monopotásico = KH_2PO_4	12 mg
	Fosfato ácido disódico = $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2 mg
	Cloruro de sodio	180 mg
	Albúmina de suero humano	50 mg
10	Polisorbato 80	20 mg
	Agua para inyección c.s.p.	20 ml

Preparación:

- 15 Disolver polisorbato 80, cloruro de sodio, fosfato diácido monopotásico y fosfato ácido disódico en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de aplicación; trasvasar a ampollas.

Ejemplo H20 Liofilizado con 10 mg de sustancia activa

Composición:		
25	Sustancia activa	10 mg
	Manitol	300 mg
	Albúmina de suero humano	20 mg

Preparación:

- 30 Disolver manitol en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de aplicación; trasvasar a frascos-ampolla; liofilizar.
Disolventes para el liofilizado:
- | | | |
|----|----------------------------|--------|
| | Polisorbato 80 = Tween 80 | 20 mg |
| | Manitol | 200 mg |
| 35 | Agua para inyección c.s.p. | 10 ml |

Preparación:

- 40 Disolver polisorbato 80 y manitol en agua para inyección (API); trasvasar a ampollas.

Ejemplo IComprimidos con 20 mg de sustancia activa

Composición:		
45	Sustancia activa	20 mg
	Lactosa	120 mg
	Almidón de maíz	40 mg
	Estearato de magnesio	2 mg
50	Povidona K 25	18 mg

Preparación:

- 55 Mezclar de manera homogénea sustancia activa, lactosa y almidón de maíz; granular con una solución acuosa de povidona; mezclar con estearato de magnesio; comprimir en una prensa para comprimidos; peso de los comprimidos: 200 mg.

Ejemplo J60 Cápsulas con 20 mg de sustancia activa

Composición:		
	Sustancia activa	20 mg
	Almidón de maíz	80 mg
65	Ácido silícico coloidal	5 mg

Estearato de magnesio 2,5 mg

Preparación:

- 5 Mezclar de manera homogénea sustancia activa, almidón de maíz y ácido silícico; mezclar con estearato de magnesio; trasvasar la mezcla en una máquina encapsuladora a cápsulas de gelatina dura de tamaño 3.

Ejemplo K

10 Supositorios con 50 mg de sustancia activa

Composición:

Sustancia activa	50 mg
Grasa dura (Adeps solidus) c.s.p.	1700 mg

- 15 Preparación:
- 20 Fundir grasa dura a aproximadamente 38°C; dispersar de manera homogénea la sustancia activa triturada en la grasa dura fundida; tras enfriar a aproximadamente 35°C, verter en moldes previamente enfriados.

Ejemplo L

Solución inyectable con 10 mg de sustancia activa por 1 ml

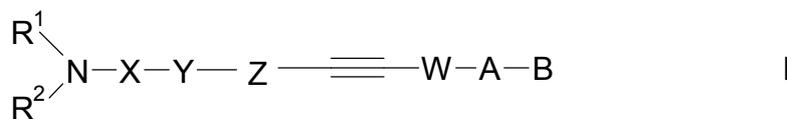
25 Composición:

Sustancia activa	10 mg
Manitol	50 mg
Albúmina de suero humano	10 mg
Agua para inyección c.s.p.	1 ml

- 30 Preparación:
- 35 Disolver manitol en agua para inyección (API); agregar albúmina de suero humano; disolver el ingrediente activo bajo calentamiento; completar con API hasta el volumen de aplicación; trasvasar a ampollas bajo atmósfera de nitrógeno.

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de alquino de fórmula general I



5 en la cual

10 R^1, R^2 independientemente entre sí, significan H, un grupo alquilo C_{1-8} o cicloalquilo C_{3-7} eventualmente sustituido con el radical R^{11} , en donde un grupo $-CH_2-$ puede estar sustituido en la posición 3 ó 4 de un grupo cicloalquilo de 5, 6 ó 7 miembros con $-O-$, $-S-$ o $-NR^{13}-$, o un radical fenilo o piridinilo eventualmente mono- o poli-sustituido con el radical R^{12} y/o monosustituido con nitró, o

15 R^1 y R^2 forman un puente alquileno C_{2-8} , en el que

- uno o dos grupos $-CH_2-$, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por $-CH=N-$ o $-CH=CH-$ y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-(SO_2)-$, $-C=N-R^{18}$, $-C=N-O-R^{18}$, $-CO-$, $-C(=CH_2)-$ o $-NR^{13}-$ de tal modo que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,

20 en donde en el puente alquileno definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R^{14} , y

25 en donde el puente alquileno definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo- o hetero-cíclicos iguales o diferentes de tal modo que la unión entre el puente alquileno y el grupo Cy se realice

- a través de un enlace sencillo o doble,
- a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos,
- a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclico condensado, en donde Cy se elige del grupo consistente en cicloalquilo C_{4-7} , fenilo y tienilo; o
- a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,

30 X significa un enlace sencillo o un puente alquileno C_{1-6} , en el cual

- un grupo $-CH_2-$ puede estar reemplazado por $-CH=CH-$ o $-C\equiv C-$ y/o
- uno o dos grupos $-CH_2-$, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por $-O-$, $-S-$, $-(SO)-$, $-(SO_2)-$, $-CO-$ o $-NR^4-$ de tal modo que en cada caso dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,

35 en donde el puente X puede estar unido con R^1 con inclusión del átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico, en donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2 bajo inclusión del átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y

40 en donde dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N del puente alquileno pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileno C_{1-4} adicional, y

45 en donde un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalquenilo C_{4-7} y cicloalquenil C_{4-7} -alquilo C_{1-3} , en donde dos sustituyentes de alquilo y/o alquenilo pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

50 W, Z independientemente entre sí, significan un enlace sencillo o un puente alquileno C_{1-4} ,

55 en donde en el grupo W y/o Z un grupo $-CH_2-$ no adyacente al grupo $-C\equiv C-$ puede estar reemplazado por $-O-$ o $-NR^5-$, y

en donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileno C_{1-4} adicional, y

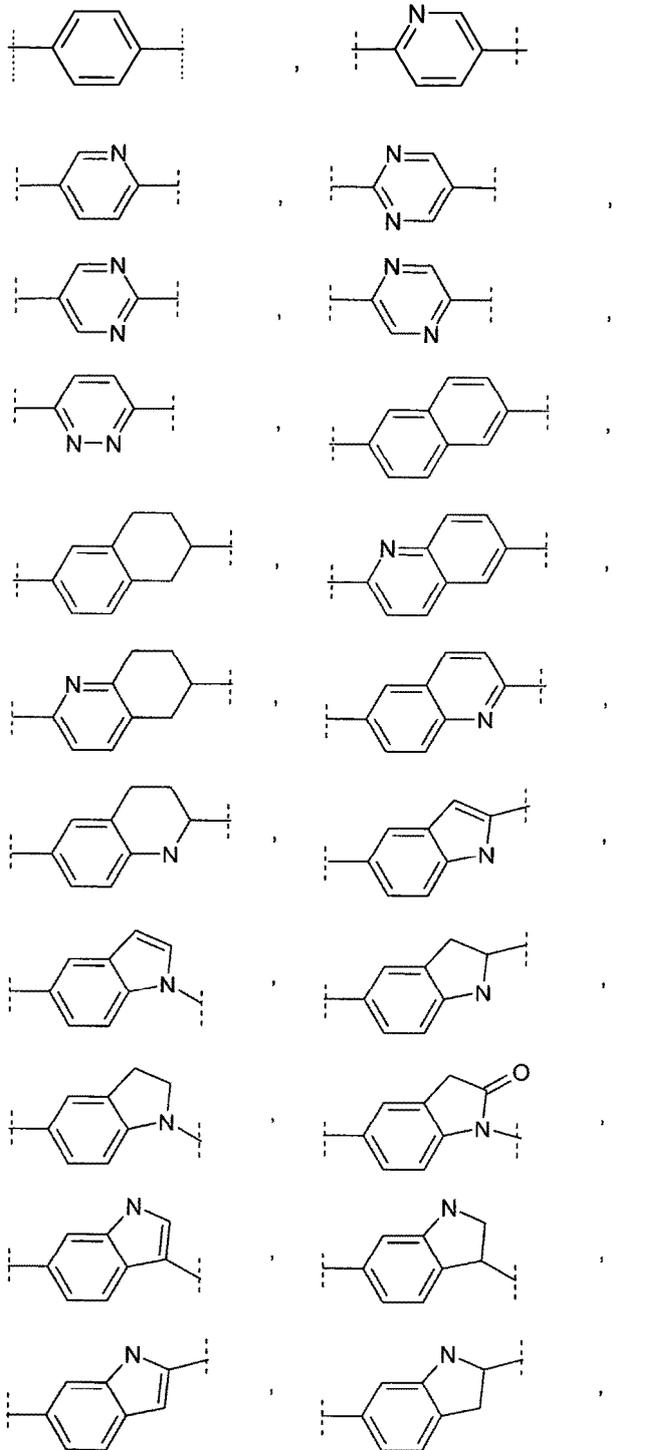
60 en donde en el puente alquileno y/o en el puente alquileno adicional un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C independientemente entre sí, pueden estar

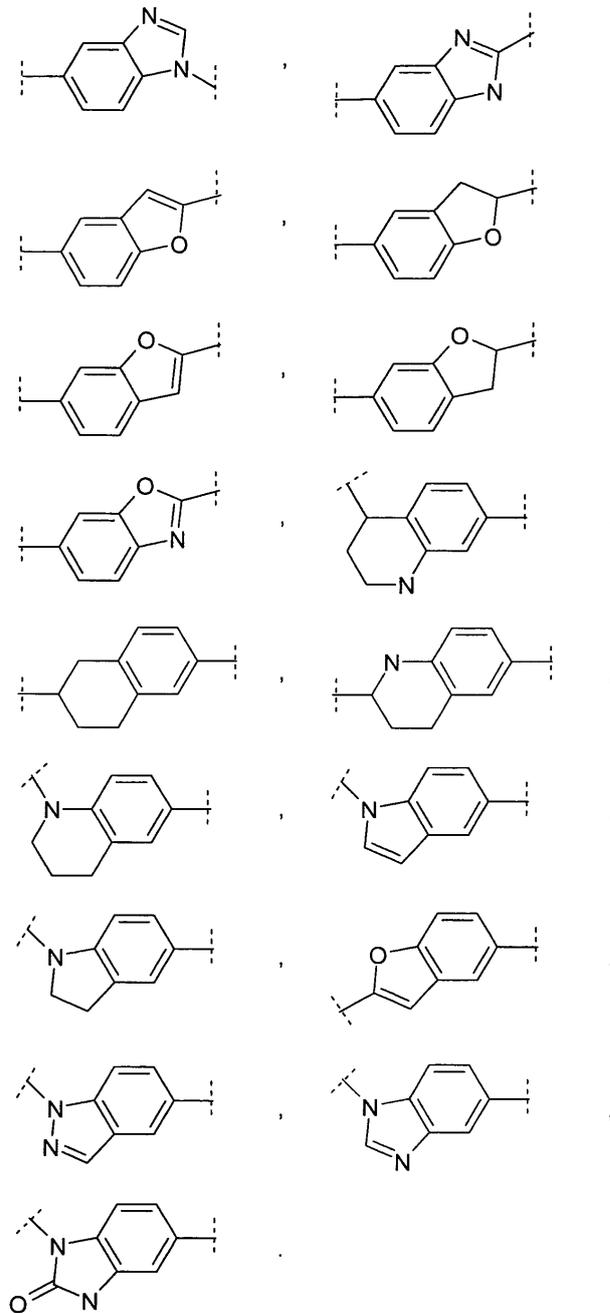
sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₆ iguales o diferentes, en donde dos radicales alquilo pueden estar unidos entre sí, formando un anillo carbocíclico, e

Y

se elige del grupo consistente en

5

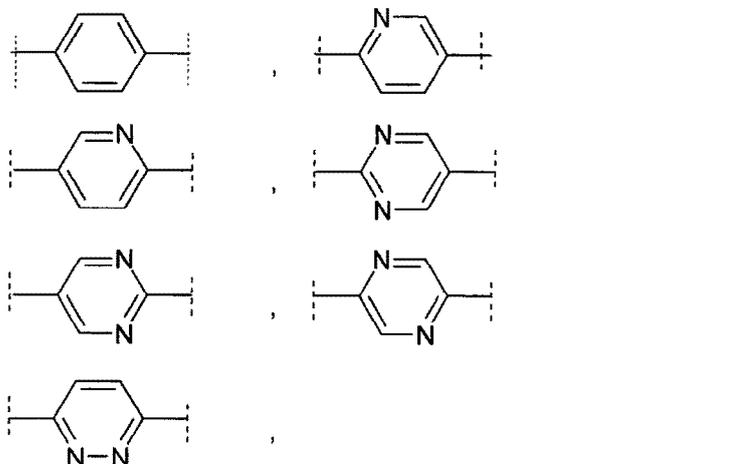




en donde los grupos cíclicos precedentemente señalados pueden estar sustituidos una o varias veces en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un grupo fenilo, también adicionalmente una vez con nitro, y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21} ;

5

A se elige del grupo consistente en



en donde los grupos cíclicos precedentemente señalados pueden estar sustituidos una o varias veces en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un anillo de fenilo, también adicionalmente con nitro;

5 B tiene uno de los significados indicados para Cy o significa

alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} —alquilo C_{1-3} , cicloalquenil C_{3-7} —alquilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} —alquenilo C_{1-3} o cicloalquil C_{3-7} —alquinilo C_{1-3} , en donde uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con halógeno y/o monosustituidos con hidroxilo o ciano y/o grupos cíclicos pueden estar mono- o poli-sustituidos con R^{20} ,

Cy significa un grupo carbo- o hetero-cíclico seleccionado de uno de los siguientes significados:

- un grupo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros,
- un grupo carbocíclico insaturado de 4 a 7 miembros,
- un grupo fenilo,
- un grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros o insaturado de 5 a 7 miembros con un átomo de N, O o S como heteroátomo,
- un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 7 miembros con dos o varios átomos de N o con uno o dos átomos de N y un átomo de O o de S como heteroátomos,
- un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros con uno o varios heteroátomos iguales o diferentes seleccionados entre N, O y/o S,

en donde los grupos de 4, 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad pueden estar unidos a través de dos átomos de C comunes adyacentes en forma condensada con un anillo fenilo o piridina, y

en donde en los grupos de 5, 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad uno o dos grupos $-CH_2-$ no adyacentes pueden estar reemplazados, independientemente entre sí, por un grupo $-CO-$, $-C(=CH_2)-$, $-(SO)-$ o $-(SO_2)-$, y

en donde los grupos saturados de 6 ó 7 miembros indicados con anterioridad también pueden estar presentes como sistemas de anillos en puente con un puente imino, (alquil C_{1-4})—imino, metileno, (alquil C_{1-4})—metileno o di-(alquil C_{1-4})—metileno, y

en donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono- o poli-sustituidos en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un grupo fenilo también pueden estar adicionalmente monosustituidos con nitro y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21} ,

R^4, R^5
 R^{10} tienen, independientemente entre sí, uno de los significados indicados para R^{17} , significa hidroxilo, ω -hidroxilo—alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-4} , ω -(alcoxi C_{1-4})—alquilo C_{1-3} , carboxilo, alcoxi C_{1-4} —carbonilo, amino, alquil C_{1-4} —amino, di-(alquil C_{1-4})—amino, ciclo—alquilen C_{3-6} —imino, amino—alquilo C_{1-3} , alquil C_{1-4} —amino—alquilo C_{1-3} , di-(alquil C_{1-4})—amino—alquilo C_{1-3} , ciclo—alquilen C_{3-6} —imino—alquilo C_{1-3} , amino—alcoxi C_{2-3} , alquil C_{1-4} —amino—alcoxi C_{2-3} , di-(alquil C_{1-4})—amino—alcoxi C_{2-3} , ciclo—alquilen C_{3-6} —imino—alcoxi C_{2-3} , aminocarbonilo, alquil C_{1-4} —aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-4})—aminocarbonilo o ciclo—alquilen C_{3-6} —imino—carbonilo,

R^{11} significa alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $R^{15}-O-$, $R^{15}-O-CO-$, $R^{15}-CO-O-$, $R^{16}R^{17}N-$, $R^{18}R^{19}N-CO-$ o $Cy-$,

R^{12} tiene uno de los significados indicados para R^{20} ,

- R¹³ tiene uno de los significados indicados para R¹⁷, excepto carboxi,
- 5 R¹⁴ significa halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-O-CO-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-O-CO-NH-, R¹⁵-SO₂-NH-, R¹⁵-O-CO-NH-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-SO₂-NH-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-CO-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-CO-O-alquilo C₁₋₃, R¹⁶R¹⁷N-alquilo C₁₋₃, R¹⁸R¹⁹N-CO-alquilo C₁₋₃ o Cy-alquilo C₁₋₃,
- 10 R¹⁵ significa H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, piridinilo o piridinil-alquilo C₁₋₃,
- 15 R¹⁶ significa H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalquenilo C₄₋₇, cicloalquenil C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, ω-hidroxi-alquilo C₂₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₂₋₃, amino-alquilo C₂₋₆, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₂₋₆, di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₆ o ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-alquilo C₂₋₆,
- 20 R¹⁷ tiene uno de los significados indicados para R¹⁶ o significa fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, piridinilo, dioxolan-2-ilo, -CHO, alquil C₁₋₄-carbonilo, carboxi, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-carbonilamino-alquilo C₂₋₃, N-(alquil C₁₋₄-carbonil)-N-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₃, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-alquilo C₂₋₃ o N-(alquil C₁₋₄-sulfonil)-N(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₃,
- 25 R¹⁸, R¹⁹ significan, independientemente entre sí, H o alquilo C₁₋₆,
- 30 R²⁰ significa halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, hidroxi-alquilo C₁₋₃, R²²-alquilo C₁₋₃ o uno de los significados indicados para R²²,
- 35 R²¹ significa alquilo C₁₋₄, ω-hidroxi-alquilo C₂₋₆, ω-alcoxi C₁₋₄-alquilo C₂₋₆, ω-alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₂₋₆, ω-di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₆, ω-ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-alquilo C₂₋₆, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, fenilcarbonilo o fenil-alquil C₁₋₃-carbonilo,
- 40 R²² significa piridinilo, fenilo, fenil-alcoxi C₁₋₃, OHC-, HO-N=HC-, alcoxi C₁₋₄-N=HC-, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxi, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo, ciclo-alquil C₃₋₆-amino-carbonilo, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-carbonilo, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-alquil C₂₋₄-aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilamino, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, alquil C₁₋₄-carbonil-amino, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino, fenil-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₄)-fenil-alquil C₁₋₃-amino, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilo, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetil-amino, hidroxi-alquil C₂₋₃-aminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,
- 45 en donde en los grupos y radicales mencionados con anterioridad, en especial en A, B, W, X, Y, Z, R¹ a R⁵ y R¹⁰ a R²², en cada caso uno o varios átomos de C pueden estar adicionalmente mono- o poli-sustituidos con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar adicionalmente monosustituidos con Cl o Br y/o en cada caso uno o varios anillo fenilo, independientemente entre sí, pueden presentar adicionalmente uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo F, Cl, Br, I, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, difluorometilo, trifluorometilo, hidroxilo, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, acetilamino, aminocarbonilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, amino-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₃-amino-alquilo C₁₋₃ y di-(alquil C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₃ y/o pueden estar monosustituidos con nitro, y
- 50 el átomo de H de un grupo carboxi existente o un átomo de H unido a un átomo de N puede estar reemplazado en cada caso por un radical escindible *in vivo*,
- 55 sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales;
- 60 no estando comprendidos los siguientes compuestos:
- 4-(5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridinil-2-il)-piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo ;
- 1-(metilsulfonil)-4-(5-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridinil-2-il)-piperazina.
- 65 2. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados porque

5	R ¹ , R ²	independientemente entre sí, significan H, un grupo alquilo C ₁₋₈ o cicloalquilo C ₃₋₇ eventualmente sustituido con el radical R ¹¹ , o un radical fenilo eventualmente mono- o poli-sustituido con el radical R ¹² y/o monosustituido con nitro, o
10		R ¹ y R ² forman un puente alquileo C ₂₋₈ , en el que – uno o dos grupos –CH ₂ –, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por –CH=N– o –CH=CH– y/o – uno o dos grupos –CH ₂ –, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –CO–, –C(=CH ₂)– o –NR ¹³ – de tal modo que los heteroátomos no estén unidos entre sí en forma directa,
15		en donde en el puente alquileo definido con anterioridad uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R ¹⁴ , y
20		en donde el puente alquileo definido con anterioridad puede estar sustituido con uno o dos grupos Cy carbo- o hetero-cíclicos iguales o diferentes de tal modo que la unión entre el puente alquileo y el grupo Cy se realice – a través de un enlace sencillo o doble, – a través de un átomo de C común, formando un sistema de anillos espirocíclicos, – a través de dos átomos de C y/o N comunes adyacentes, formando un sistema de anillos bicíclico condensado, en donde Cy se elige del grupo consistente en cicloalquilo C ₄₋₇ , fenilo o tienilo; o – a través de tres o más átomos de C y/o N, formando un sistema de anillos en puente,
25	X	significa un enlace sencillo o un puente alquileo C ₁₋₆ , en el cual – un grupo –CH ₂ – puede estar reemplazado por –CH=CH– o –C≡C– y/o – uno o dos grupos –CH ₂ –, independientemente entre sí, pueden estar reemplazados por –O–, –S–, –(SO)–, –(SO ₂)–, –CO– o –NR ⁴ – de tal modo que en cada caso dos átomos de O, S o N o un átomo de O con un átomo de S no estén unidos entre sí de forma directa,
30		en donde el puente X puede estar unido con R ¹ con inclusión del átomo de N unido con R ¹ y X, formando un grupo heterocíclico, y
35		en donde dos átomos de C o un átomo de C y un átomo de N del puente alquileo pueden estar unidos entre sí a través de un puente alquileo C ₁₋₄ adicional, y
40		en donde un átomo de C puede estar sustituido con R ¹⁰ y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos radicales alquilo C ₁₋₆ iguales o diferentes, y
45	W, Z	independientemente entre sí, significan un enlace sencillo o un puente alquileo C ₁₋₄ , en donde en el grupo W y/o Z un grupo –CH ₂ – no adyacente al grupo –C≡C– puede estar reemplazado por –O– o –NR ⁵ –, y
50		en donde dos átomos de C adyacentes o un átomo de C y un átomo de N adyacente pueden estar unidos entre sí con un puente de alquileo C ₁₋₄ adicional, y
55		en donde en el puente alquileo y/o en el puente alquileo adicional un átomo de C puede estar sustituido con R ¹⁰ y/o uno o dos átomos de C independientemente entre sí, pueden estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C ₁₋₆ iguales o diferentes, y
60	B	tiene uno de los significados indicados para Cy o significa
65	R ¹⁰	alquilo C ₁₋₆ , alqueno C ₁₋₆ , alquino C ₁₋₆ , cicloalquil C ₃₋₇ –alquilo C ₁₋₃ , cicloalqueno C ₃₋₇ –alquilo C ₁₋₃ , cicloalquil C ₃₋₇ –alqueno C ₁₋₃ o cicloalquil C ₃₋₇ –alquino C ₁₋₃ , en donde uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con flúor y grupos cíclicos pueden estar mono- o poli-sustituidos con R ²⁰ ,
	R ¹³	significa hidroxilo, ω–hidroxilo–alquilo C ₁₋₃ , alcoxi C ₁₋₄ , ω–(alcoxi C ₁₋₄)–alquilo C ₁₋₃ , amino, alquil C ₁₋₄ –amino, di–(alquil C ₁₋₄)–amino, ciclo–alquilo C ₃₋₆ –imino, amino–alquilo C ₁₋₃ , alquil C ₁₋₄ –amino–alquilo C ₁₋₃ , di–(alquil C ₁₋₄)–amino–alquilo C ₁₋₃ , ciclo–alquilo C ₃₋₆ –imino–alquilo C ₁₋₃ , amino–alcoxi C ₂₋₃ , alquil C ₁₋₄ –amino–alcoxi C ₂₋₃ , di–(alquil C ₁₋₄)–amino–alcoxi C ₂₋₃ o ciclo–alquilo C ₃₋₆ –imino–alcoxi C ₂₋₃ ,
	R ¹⁷	tiene uno de los significados indicados para R ¹⁷ ,

R¹⁴ significa halógeno, alquilo C₁₋₆, R¹⁵-O-, R¹⁵-O-CO-, R¹⁵-CO-, R¹⁵-CO-O-, R¹⁶R¹⁷N-, R¹⁸R¹⁹N-CO-, R¹⁵-O-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-O-CO-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-CO-alquilo C₁₋₃, R¹⁵-CO-O-alquilo C₁₋₃, R¹⁶R¹⁷N-alquilo C₁₋₃, R¹⁸R¹⁹N-CO-alquilo C₁₋₃ o Cy-alquilo C₁₋₃,

5 R¹⁵ significa H, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₃,

R¹⁷ tiene uno de los significados indicados para R¹⁶ o significa fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-carbonilo, hidroxycarbonil-alquilo C₁₋₃, alquil C₁₋₄-carbonilamino-alquilo C₂₋₃, N-(alquil C₁₋₄-carbonil)-N-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₃, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilamino-alquilo C₂₋₃ o N-(alquil C₁₋₄-sulfonil)-N(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₃,

10 R²⁰ significa halógeno, hidroxil, ciano, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, hidroxil-alquilo C₁₋₃, R²²-alquilo C₁₋₃ o uno de los significados indicados para R²²,

15 R²² significa fenilo, fenil-alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, carboxil, alquil C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₄-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₄)-aminocarbonilo, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino-carbonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-sulfonilamino, amino, alquil C₁₋₄-amino, di-(alquil C₁₋₄)-amino, ciclo-alquilen C₃₋₆-imino, fenil-alquil C₁₋₃-amino, N-(alquil C₁₋₄)-fenil-alquil C₁₋₃-amino, acetilamino, propionilamino, fenilcarbonilo, fenilcarbonilamino, fenilcarbonilmetilamino, hidroxil-alquil C₂₋₃-aminocarbonilo, (4-morfolinil)carbonilo, (1-pirrolidinil)carbonilo, (1-piperidinil)carbonilo, (hexahidro-1-azepinil)carbonilo, (4-metil-1-piperazinil)carbonilo, metilendioxi, aminocarbonilamino o alquilaminocarbonilamino,

25 donde R⁴, R¹¹, R¹², R¹⁶, R¹⁸, R¹⁹ y Cy presentan el significado indicado en la reivindicación 1.

3. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque R¹, R² significan, independientemente entre sí, H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, ω-hidroxil-alquilo C₂₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₂₋₃, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₄, carboxil-alquilo C₁₋₄, amino-alquilo C₂₋₄, alquil C₁₋₄-amino-alquilo C₂₋₄, di-(alquil C₁₋₄)-amino-alquilo C₂₋₄, ciclo-alquilenimino C₃₋₆-alquilo C₂₋₄, pirrolidinilo, N-(alquil C₁₋₄)-pirrolidinilo, pirrolidinil-alquilo C₁₋₃, N-(alquil C₁₋₄)-pirrolidinil-alquilo C₁₋₃, piperidinilo, N-(alquil C₁₋₄)-piperidinilo, piperidinil-alquilo C₁₋₃, N-(alquil C₁₋₄)-piperidinil-alquilo C₁₋₃, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₃, piridilo o piridil-C₁₋₃-alquilo,

35 en donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono- o polisustituidos con F y/o uno o dos átomos de Cl, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

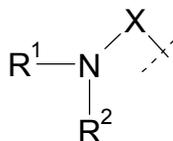
40 en donde el radical fenilo o piridilo puede estar mono- o poli-sustituido con el radical R¹² definido en la reivindicación 1 y/o puede estar monosustituido con nitro.

4. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque R¹ y R² forman un puente alquilenol de acuerdo con la reivindicación 1 de tal modo que R¹R²N- forma un grupo seleccionado de azetidina, pirrolidina, piperidina, azepan, 2,5-dihidro-1H-pirrol, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepina, 2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina, piperazina, donde la función imina libre puede estar sustituida con R¹³, piperidin-4-on-oxima, piperidin-4-on-O-alquil C₁₋₄-oxima, morfolina y tiomorfolina,

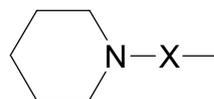
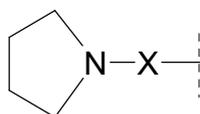
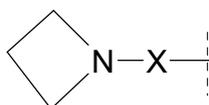
50 en donde de acuerdo con la reivindicación 1 uno o varios átomos de H pueden estar reemplazados por R¹⁴, y/o en donde el puente alquilenol puede estar sustituido de la forma indicada la reivindicación 1 con uno o dos grupos Cy carbo- o hetero-cíclicos iguales o diferentes,

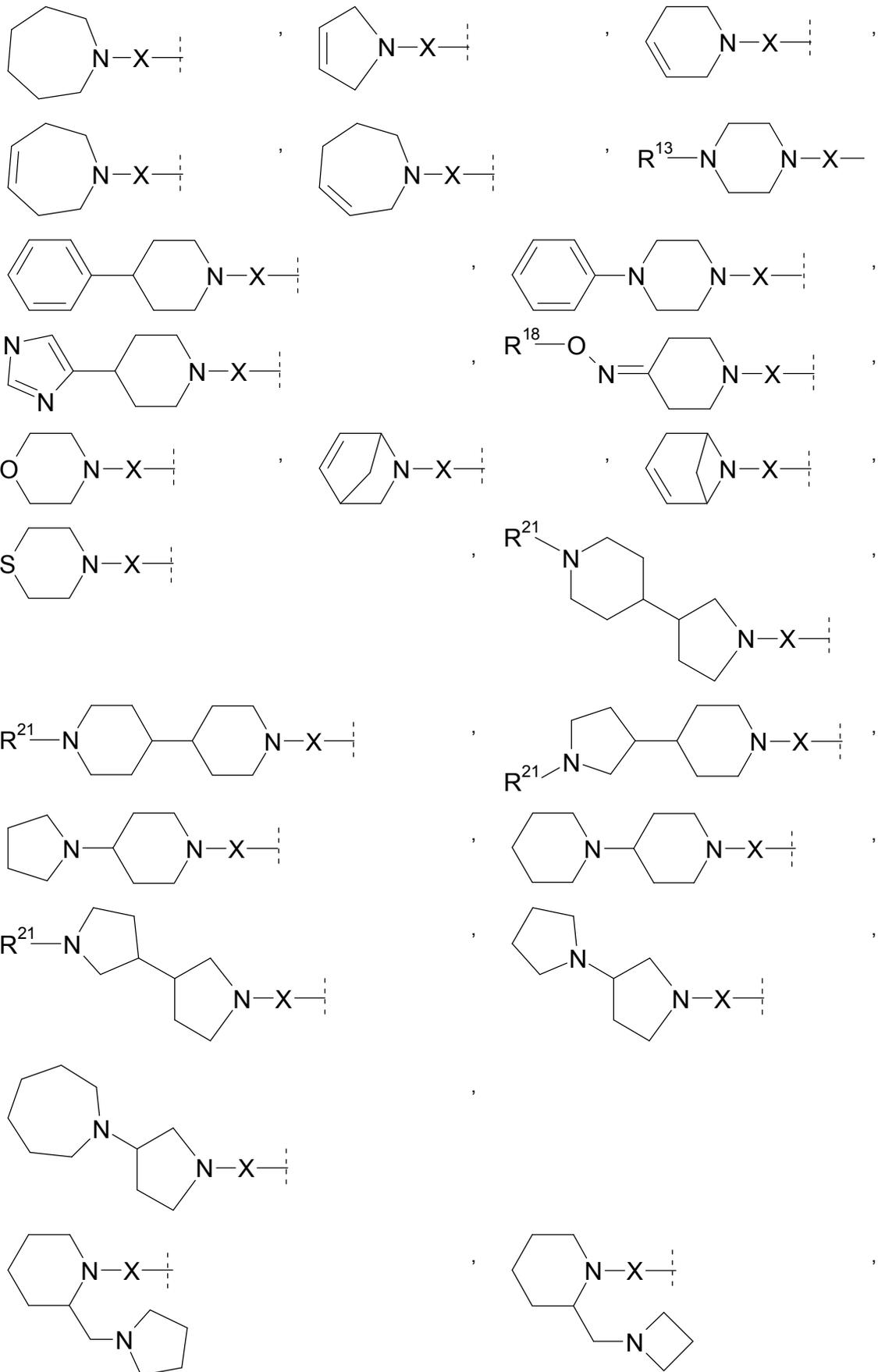
en donde R¹³, R¹⁴ y Cy poseen el significado indicado en la reivindicación 1 ó 2.

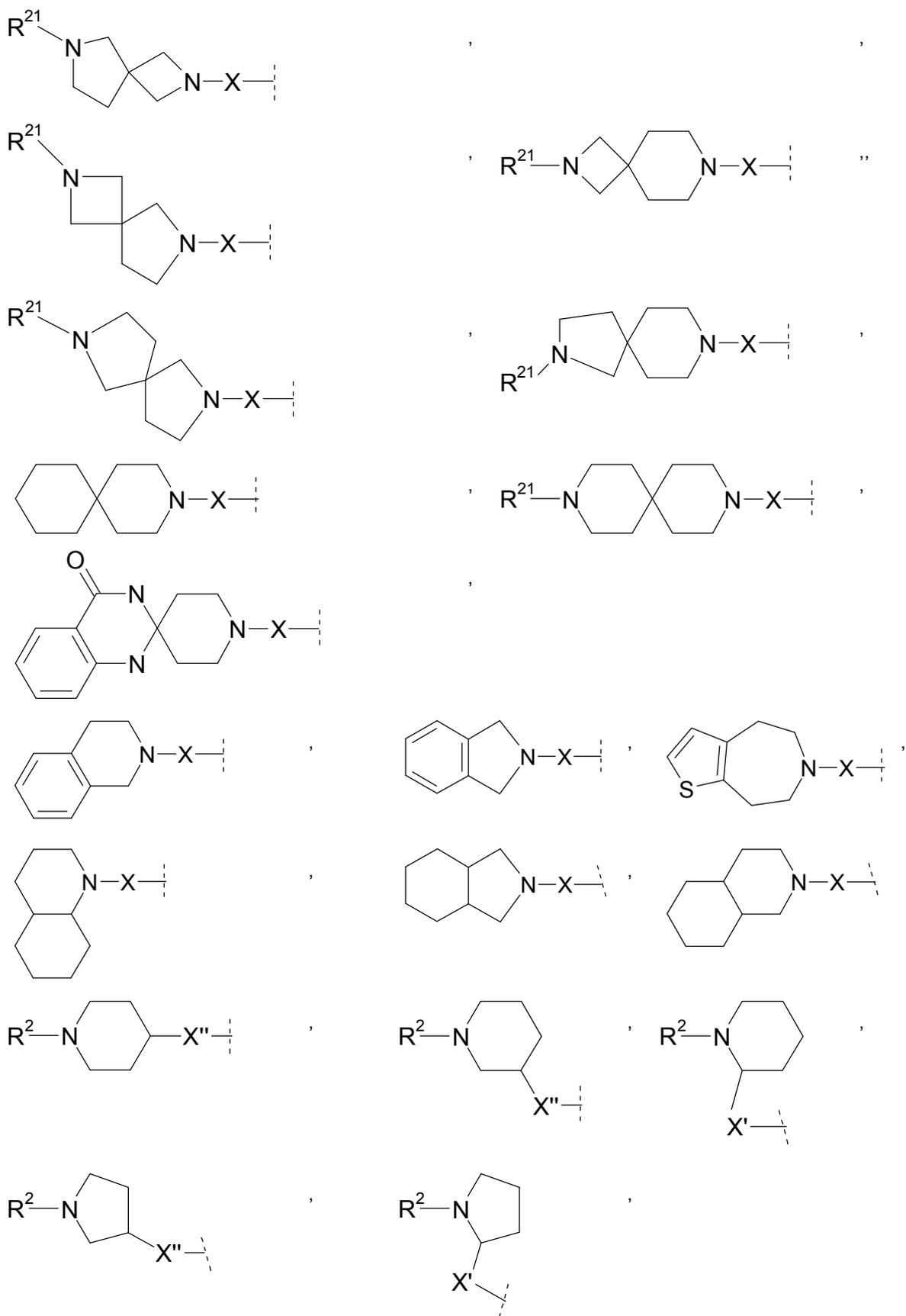
5. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo

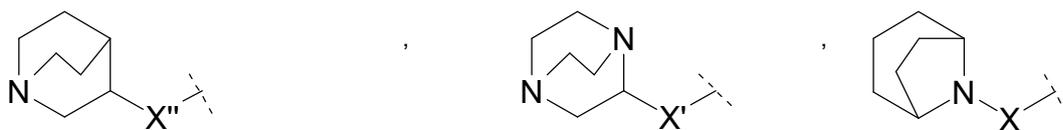


55 posee un significado de acuerdo con una de las siguientes subfórmulas









en donde uno o varios átomos de H del heterociclo formado por el grupo R^1R^2N pueden estar reemplazados por R^{14} y el anillo unido con el heterociclo formado por el grupo R^1R^2N puede estar mono- o poli-sustituido en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un anillo fenilo, también puede estar adicionalmente monosustituido con nitro y

X' , X'' significan, independientemente entre sí, un enlace sencillo o alquileo C_{1-3} y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X' o X'' , también $-\text{alquilen } C_{1-3}-O-$, $-\text{alquilen } C_{1-3}-NH-$ o $-\text{alquilen } C_{1-3}-N(\text{alquil } C_{1-3})-$, y

X'' significa adicionalmente también $-O-\text{alquileo } C_{1-3}$, $-NH-\text{alquileo } C_{1-3}$ o $-N(\text{alquil } C_{1-3})-\text{alquileo } C_{1-3}$ y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X'' , también significa $-NH-$, $-N(\text{alquil } C_{1-3})-$ u $-O-$,

en donde en los significados mencionados con anterioridad para X' , X'' un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} , preferentemente con un radical hidroxil, ω -hidroxil-alquilo C_{1-3} , ω -(alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-3} y/o alcoxi C_{1-4} , y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos en cada caso con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalqueno C_{4-7} y cicloalqueno C_{4-7} -alquilo C_{1-3} , en donde dos sustituyentes de alquilo y/o alqueno pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

en donde en X' , X'' , independientemente entre sí, uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

en donde R^2 , R^{10} , R^{13} , R^{14} , R^{18} , R^{20} , R^{21} y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

6. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque X significa un enlace sencillo o alquileo C_{1-4} y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, alquilenoxi C_{2-4} , alquilen $C_{2-4}-NR^4-$, alquilen $C_{2-4}-NR^4-\text{alquilen } C_{2-4}-O-$, 1,2- o 1,3-pirrolidinileno o 1,2-, 1,3- o 1,4-piperidinileno, en donde la unión del grupo pirrolidinileno y piperidinileno a Y se realiza a través de un grupo imino, y

en donde el puente X puede estar unido con R^1 con inclusión del átomo de N unido con R^1 y X, formando un grupo heterocíclico, y en donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R^2 con inclusión del átomo de N unido con R^2 y X, formando un grupo heterocíclico, y

en donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R^{10} y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalqueno C_{4-7} y cicloalqueno C_{4-7} -alquilo C_{1-3} , en donde dos sustituyentes de alquilo y/o alqueno pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

en donde en los grupos y radicales indicados con anterioridad uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con F y/o uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

en donde R^1 , R^4 y R^{10} se definen como en la reivindicación 1 ó 2.

7. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizados porque X significa $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y

para el caso de que el grupo Y esté unido a través de un átomo de C con X, también significa $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^4-$ o 1,3-pirrolidinileno, en donde el grupo pirrolidinileno está unido a través del grupo imino con Y, y

en donde el puente X puede estar unido con R¹ con inclusión del átomo de N unido con R¹ y X, formando un grupo heterocíclico, y en donde el puente X también puede estar unido adicionalmente con R², con inclusión del átomo de N unido con R² y X, formando un grupo heterocíclico, y

5 en donde en X un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰, preferentemente un radical hidroxilo, ω-hidroxi-alquilo C₁₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃ y/o alcoxi C₁₋₄, y/o uno o dos átomos de C pueden estar sustituidos con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₃, cicloalqueno C₄₋₇ y cicloalqueno C₄₋₇-alquilo C₁₋₃, en donde dos sustituyentes de alquilo y/o alqueno pueden estar unidos entre sí, formando un sistema de anillos carbocíclicos, y

10 en donde uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

en donde R¹, R⁴ y R¹⁰ poseen uno de los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

15 8. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque W y/o Z significan, independientemente entre sí, un enlace sencillo, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- o ciclopropileno y

20 W también puede ser adicionalmente -CH₂-O-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-NR⁴- o -CH₂-CH₂-NR⁴-, así como

Z también puede ser adicionalmente -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-, -NR⁴-CH₂- o -NR⁴-CH₂-CH₂-,

25 en donde un átomo de C puede estar sustituido con R¹⁰, preferentemente con un radical hidroxilo, ω-hidroxi-alquilo C₁₋₃, ω-(alcoxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₃ y/o alcoxi C₁₋₄, y/o uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, puede estar sustituidos con uno o dos radicales alquilo C₁₋₄ iguales o diferentes, y

en donde en cada caso uno o varios átomos de C pueden estar mono- o poli-sustituidos con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br y

30 en donde R⁴ y R¹⁰ poseen uno de los significados indicados en la reivindicación 1.

35 9. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizados porque W y/o Z pueden significar, independientemente entre sí, un enlace sencillo o se seleccionan del grupo de los puentes -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, ciclopropileno, -CH₂-CH(R¹⁰)-, -CH(R¹⁰)-CH₂- y

W también puede ser, adicionalmente, -CH₂-O- o -CH₂-NR⁴-, así como

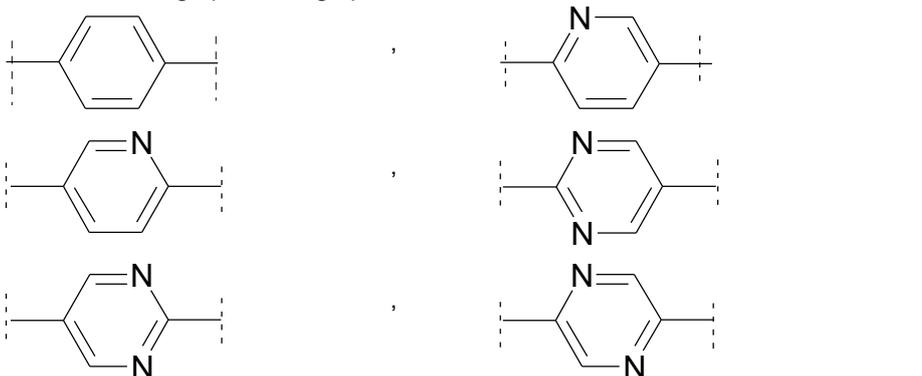
40 Z también puede ser, adicionalmente, -O-CH₂- o -NR⁴-CH₂-,

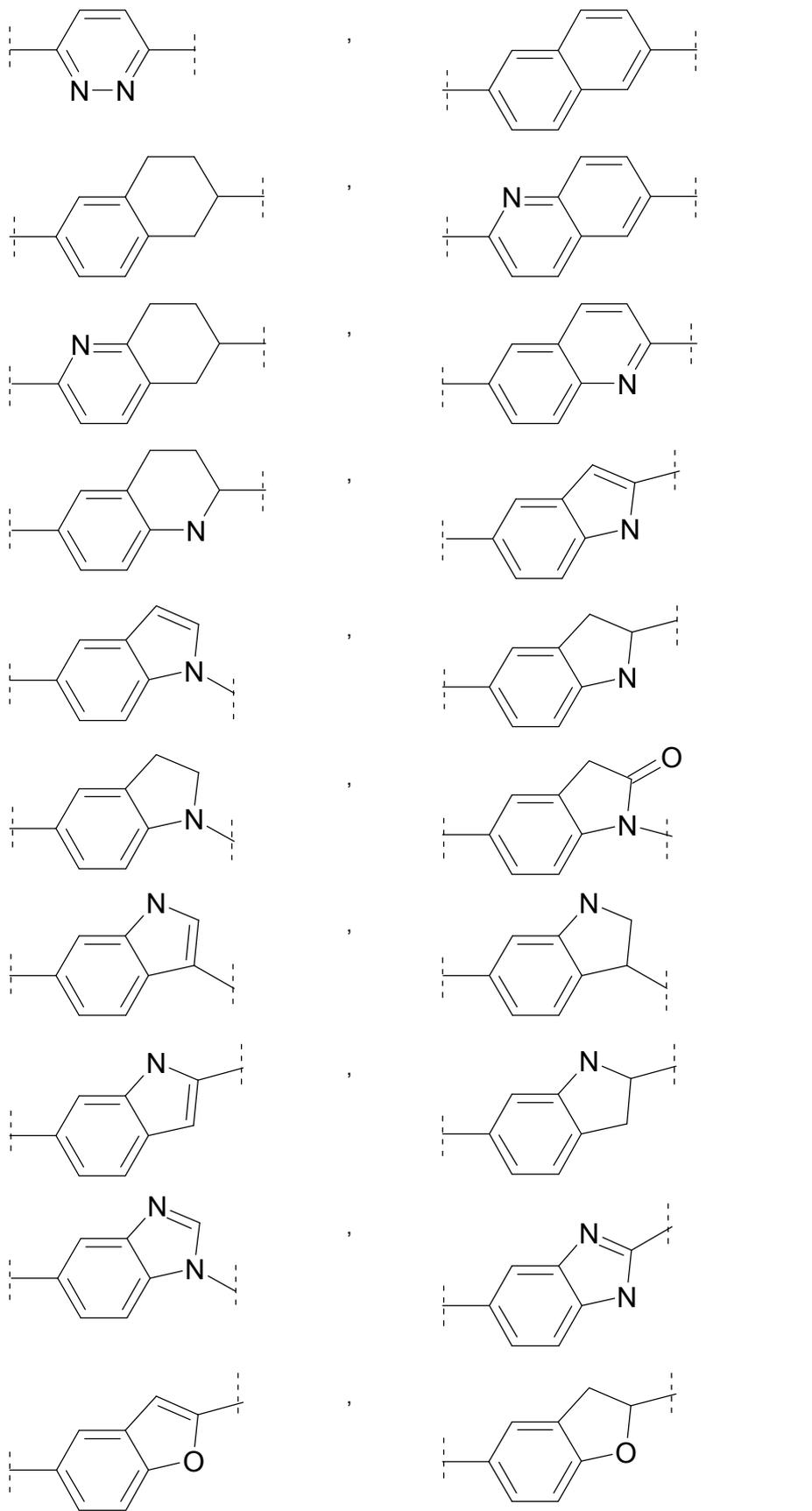
en donde R⁴ posee el significado indicado en la reivindicación 1, preferentemente -H, metilo, etilo o propilo, y

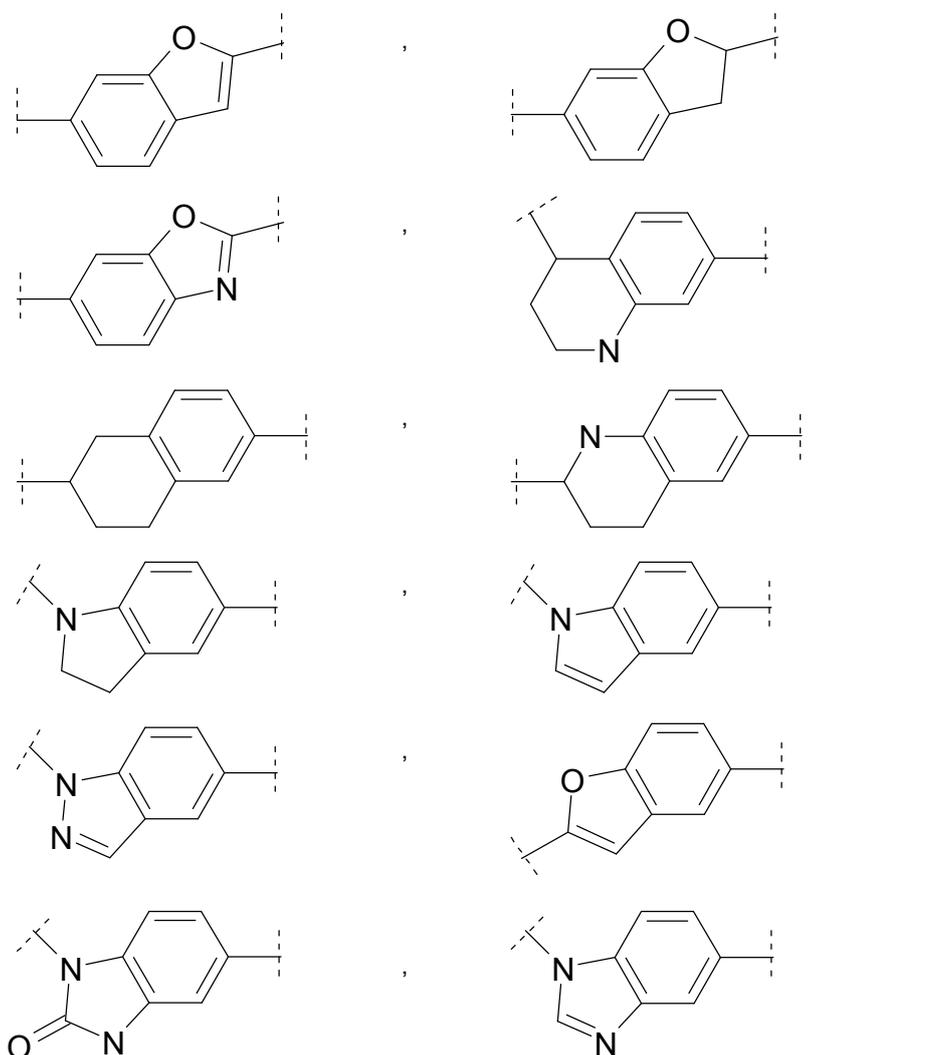
45 en donde R¹⁰ posee el significado indicado en la reivindicación 1, preferentemente -OH, N-pirrolidinilo, amino-etoxi, alquil C₁₋₄-amino-etoxi, di-(alquil C₁₋₄)-amino-etoxi, y

en donde en cada caso uno o varios átomos de C pueden estar mono o polisustituidos con F y/o en cada caso uno o dos átomos de C, independientemente entre sí, pueden estar monosustituidos con Cl o Br.

50 10. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo Y se selecciona del grupo de los grupos cíclicos bivalentes

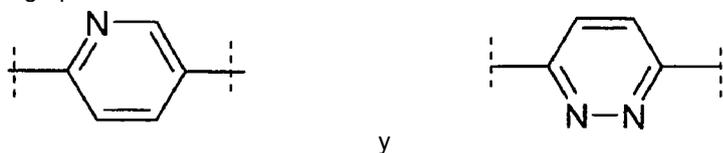






5 en donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono- o poli-sustituídos en uno o varios átomos de C con R^{20} , en el caso de un grupo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituídos con nitro, y/o uno o varios grupos NH pueden estar sustituidos con R^{21} , en donde R^{20} y R^{21} se definen como en la reivindicación 1 ó 2.

11. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo A se selecciona de



10 en donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono- o poli-sustituídos en uno o varios átomos de C con R^{20} , y R^{20} presenta los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

15 12. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque el grupo B se selecciona del primer grupo fenilo, tienilo y furanilo o

del segundo grupo alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalquenoil C_{3-7} -alquilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquenoilo C_{1-3} , cicloalquil C_{3-7} -alquinilo C_{1-3} , en donde uno o varios átomos de C pueden estar

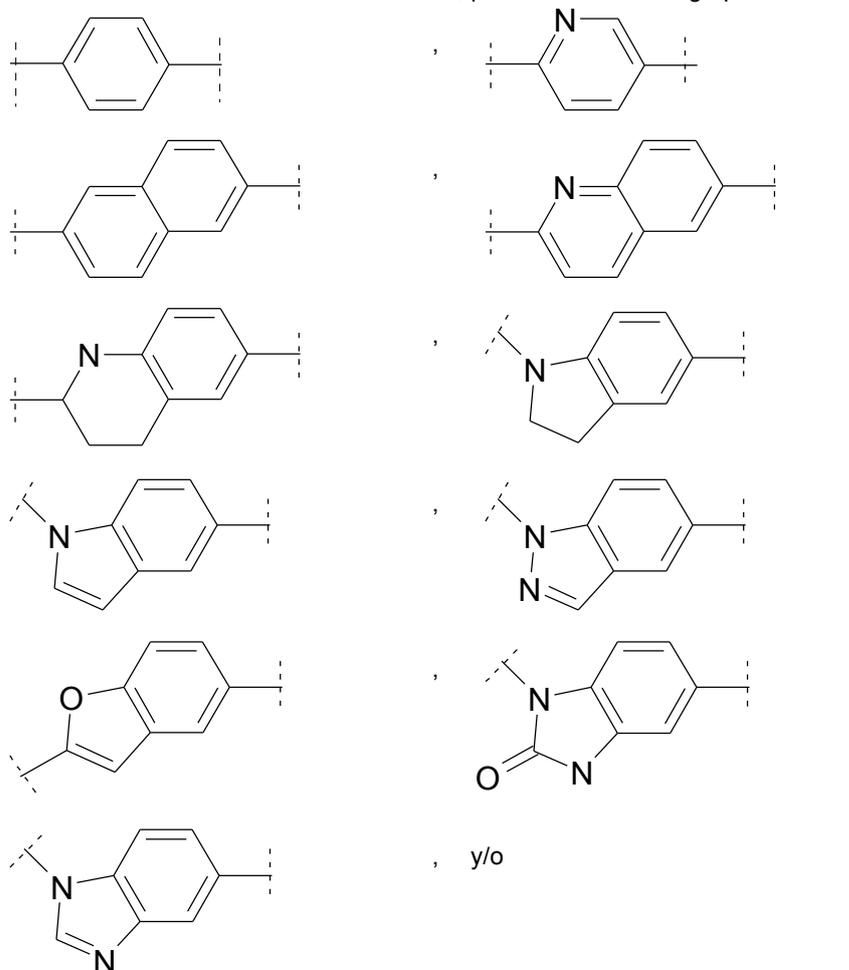
20

en donde los grupos cíclicos mencionados con anterioridad pueden estar mono- o poli-sustituídos en uno o varios átomos de C con R²⁰, en el caso de un grupo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituídos con nitro, y

5 R²⁰ presenta los significados indicados en la reivindicación 1 ó 2.

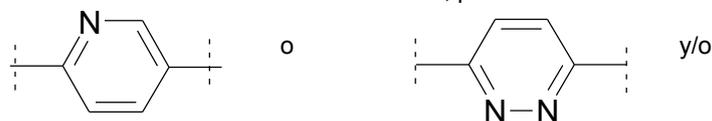
13. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque

Y posee un significado de acuerdo con la reivindicación 10, preferentemente un grupo seleccionado de



10

A posee un significado de acuerdo con la reivindicación 1, preferentemente



B posee un significado de acuerdo con la reivindicación 12, preferentemente significa fenilo,

15 en donde A, B y/o Y pueden estar mono- o di-sustituídos, B también puede estar trisustituído, en uno o varios átomos de C, con R²⁰, en el caso de un anillo fenilo, también pueden estar adicionalmente monosustituídos con nitro, y en donde un grupo -NH puede estar sustituido con R²¹, y en donde R²⁰ y R²¹ presentan el significado indicado en la reivindicación 1 ó 2.

20 14. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizados porque

A, B e Y presentan, independientemente entre sí, un significado de acuerdo con la reivindicación 13 y

R¹, R² y X se definen como en la reivindicación 3, 4 y/o 6, en especial como en las reivindicaciones 3, 5 y 7, y

25

W y Z se definen, independientemente entre sí, de acuerdo con la reivindicación 8, en especial de acuerdo con la reivindicación 9.

- 5 15. Compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones precedentes, caracterizados porque
- R²⁰ significa F, Cl, Br, I, OH, ciano, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propoxi o iso-propoxi, en donde los sustituyentes R²⁰ que se presentan varias veces pueden presentar significados iguales o diferentes.
- 10 16. Compuestos de alquino de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados del grupo de fórmulas
1. 5-(4-cloro-fenil)-2-[5-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-2-il-etinil]-piridina
 2. [(R)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-2-il]-metanol
 3. 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-benzofuran-5-iletinil]-piridina
 4. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona
 5. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-metanol
 6. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-3-ol
 7. N-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-2-pirrolidin-1-il-propionamida
 8. 1-{3-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-prop-2-inil}-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-indol
 9. 2-[4-(4-azetidín-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina
 10. 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-piperidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina
 11. 5-(4-bromo-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina
 12. 2-[(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-amino]-etanol
 13. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-((S)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina
 14. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-propil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
 15. 5'-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-pirrolidin-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinilo

16. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-(2-metil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina
17. 3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridazina
18. 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina
19. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metil-feniletinil}-piridina
20. éster metílico del ácido 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzoico
21. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metil-4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
22. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
23. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina
24. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ol
25. 5-(4-cloro-fenil)-2-{3-metil-4-[2-(2-pirrolidin-1-ilmetil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
26. {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il)-(2-piperidin-1-il-etil)-amina
27. 4-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-morfolina
28. (4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-piperidin-4-il-amina
29. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenoxi)-prop-1-inil]-piridina
30. 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina
31. (1-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-pirrolidin-3-il)-dimetil-amina
32. [(S)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidin-2-il]-metanol
33. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilamina

34. {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-(2-pirrolidin-1-il-propil)-amina
35. 1-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-pirrolidin-3-ilamina
36. 2-[3-bromo-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina
37. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-azepan
38. 5-(4-cloro-fenil)-2-(6-pirrolidin-1-ilmetil-naftalen-2-iletinil)-piridina
39. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-N-metil-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida
40. (2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-ciclopropilmetil-propil-amina
41. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ol
42. 5-(4-cloro-fenil)-2-{3-metil-4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
43. 5-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
44. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indol
45. {4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
46. éster metílico del ácido [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-acético
47. {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-metil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
48. ter-butiléster del ácido [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-il]-carbámico
49. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-metoxi-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
50. 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
51. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-indazol

52. 2-[4-(2-azetidín-1-il-etoxi)-feniletinil]-5-(4-cloro-fenil)-piridina
53. O-metil-oxima del 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidín-1-il-etoxi)-benzaldehído
54. 1'-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il}-[1,3']bipirrolidinilo
55. (4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-(1-metil-piperidín-4-il)-amina
56. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-cloro-4-(2-pirrolidín-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
57. (S)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidín-3-ol
58. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidín-4-il]-piridin-2-il-amina
59. 5-(4-bromo-fenil)-2-[4-(2-pirrolidín-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
60. N-[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidín-4-ilmetil]-N-metil-acetamida
61. 5-(2,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidín-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina
62. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-etil-piperidín-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
63. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidín-4-il]-metanol
64. 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(2-pirrolidín-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
65. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
66. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2-metil-pirrolidín-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
67. (4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-ciclopropilmetil-amina
68. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-(4-pirrolidín-1-il-piperidín-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina
69. 5-(4-metoxi-fenil)-2-[4-(4-pirrolidín-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina

70. 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina
71. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ol
72. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[4-((R)-2-metoximetil-pirrolidin-1-ilmetil)-fenil]-but-1-inil}-piridina
73. 6-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-pirrolidin-1-ilmetil-quinolina
74. 1-(4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-4-metil-piperazina
75. {5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-piridin-2-il)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
76. 5-(4-cloro-fenil)-2-(3-metil-4-{2-[4-(piridin-2-iloxi)-piperidin-1-il]-etoxi}-feniletinil)-piridina
77. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etoxi]-3-metil-feniletinil}-piridina
78. (R)-1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-ol
79. 1-(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-piperidin-4-ol
80. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ol
81. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-fenil-piperidin-4-ol
82. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-[4,4']bipiperidinilo
83. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-etinil-4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridina
84. 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(4-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-but-1-inil]-piridina
85. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-4-metil-piperidin-4-ilamina
86. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzaldehido-oxima
87. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,6-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina

88. 5-(4-cloro-fenil)-2-(4-{2-[4-(1H-imidazol-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi}-3-metil-feniletinil)-piridina
89. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-2-il]-metanol
90. (4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-metil-piridin-2-ilmetil-amina
91. amida del ácido 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-carboxílico
92. 2-[(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-metil-amino]-etanol
93. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
94. {2-[1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-etil}-dietil-amina
95. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,4,6-trimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina
96. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-etoxi]-3-metil-feniletinil}-piridina
97. cis-2-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-decahidro-isoquinolina
98. 6-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-2-metil-2,6-diaza-espiro[3,4]octano
99. 1-(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-4-metil-piperidin-4-ol
100. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-pirrolidin-3-il]-dimetil-amina
101. 5-(4-cloro-fenil)-2-[3-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il)-etoxi]-feniletinil]-piridina
102. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-piperidin-4-il]-ciclopentil-metil-amina
103. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2,3-dihidro-1H-indol
104. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(4-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-feniletinil}-piridina
105. 5-(4-cloro-fenil)-2-{4-[2-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-etoxi]-feniletinil}-piridina

106. [1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-piperidin-4-ilmetil]-dimetil-amina
107. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-4-metil-piperazina
108. (4-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-but-3-inil}-bencil)-piridin-2-ilmetil-amina
109. 1-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-espiro[piperidin-4,2'(1H)-quinazolin]-4'(3'H)ona
110. 4-[[2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil]-metil-amino]-metil-fenol
111. 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-piperidin-1-il-pirrolidin-1-il)-feniletinil]-piridina
112. 5-(4-cloro-fenil)-2-[2-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-pirid-5-il-etinil]-piridina
113. 3-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-9-metil-3,9-diaza-espiro[5,5]undecano
114. (2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-2-metil-fenoxi}-etil)-diisopropil-amina
115. 5-(4-cloro-fenil)-2-[4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-feniletinil]-piridina
116. 2-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina
117. 3-(4-cloro-fenil)-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-feniletinil]-piridazina
118. (R)-1-(2-{5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-indol-1-il}-etil)-pirrolidin-3-ol
119. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-3-metil-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona
120. 5-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-(2-pirrolidin-1-il-etil)-1H-benzoimidazol
121. 2-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-1-metil-5-pirrolidin-1-ilmetil-1H-benzoimidazol
122. trans-2-(2-{4-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-iletinil]-fenoxi}-etil)-decahidro-isoquinolina

incluyendo sus tautómeros, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus mezclas y sus sales.

17. Sales de tolerancia fisiológica de los compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16.

- 5 18. Composición, que contiene al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 17, además de opcionalmente uno o varios excipientes de tolerancia fisiológica.
- 10 19. Medicamento, que contiene al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o una sal de acuerdo con la reivindicación 17, además de opcionalmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.
- 15 20. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 17 para la preparación de un medicamento para influir sobre el comportamiento alimentario de un mamífero.
- 20 21. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 17 para la preparación de un medicamento para reducir el peso corporal y/o para impedir un aumento del peso corporal de un mamífero.
- 25 22. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 17 para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos metabólicos y/o alimentarios, en especial de obesidad, bulimia, bulimia nerviosa, caquexia, anorexia, anorexia nerviosa e hiperfagia.
- 30 23. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 17 para preparar un medicamento que es apropiado para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos acompañados de obesidad, en especial de diabetes, sobre todo la diabetes de tipo II, complicaciones diabéticas, incluyendo retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, tolerancia patológica a la glucosa, encefalorragia, insuficiencia cardíaca, afecciones cardiocirculatorias, en especial arteriosclerosis e hipertensión, artritis y gonitis.
- 35 24. Medicamento que contiene un primer ingrediente activo, que se selecciona entre los compuestos de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o las sales de acuerdo con la reivindicación 17, así como un segundo ingrediente activo, que se selecciona del grupo integrado por ingredientes activos para el tratamiento de la diabetes, ingredientes activos para el tratamiento de las complicaciones diabéticas, ingredientes activos para el tratamiento de la obesidad, preferentemente distintos de los antagonistas de la MCH, ingredientes activos para el tratamiento de la hipertensión, ingredientes activos para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo arteriosclerosis, ingredientes activos para el tratamiento de la artritis, ingredientes activos para el tratamiento de estados de angustia e ingredientes activos para el tratamiento de depresiones, además de opcionalmente uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.
- 40 45 25. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 17 para influir de forma no terapéutica sobre el comportamiento alimentario de un mamífero.
- 50 26. Uso de al menos un compuesto de alquino de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 16 y/o de una sal de acuerdo con la reivindicación 17 para reducir de forma no terapéutica el peso corporal y/o para impedir de forma no terapéutica un aumento del peso corporal de un mamífero.