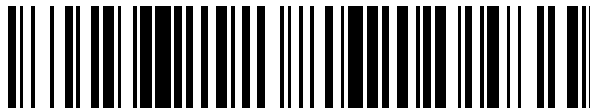


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 042**

51 Int. Cl.:

C07D 413/06	(2006.01)	A61P 25/18	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)
A61K 31/553	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61P 1/06	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
A61P 1/08	(2006.01)		
A61P 1/10	(2006.01)		
A61P 13/02	(2006.01)		
A61P 13/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009 E 09711609 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2256114**

54 Título: **Derivado de amida y composición farmacéutica que contiene el mismo**

30 Prioridad:

21.02.2008 JP 2008040029

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

18.07.2014

73 Titular/es:

**DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.
(100.0%)
6-8, Dosho-machi 2-chome Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**KATO, SHIRO;
HARADA, HIROSHI;
YAMAZAKI, HIROSHI;
KAN, YOKO;
HIROKAWA, YOSHIMI y
NAKAMURA, TAKANORI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 478 042 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

Derivado de amida y composición farmacéutica que contiene el mismo

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo derivado de amida que es útil como un agente para promover la enterocinesis, etc. y que tiene una actividad agonista frente al receptor de serotonina 4, que también se cita como un receptor 5-HT₄ en lo sucesivo en el presente documento, y una composición farmacéutica que comprende el mismo.

10

Antecedentes de la técnica

Se ha descubierto un receptor 5-HT₄ que era un subtipo de receptor de serotonina en un estudio del mecanismo de acción de metoclopramida [4-amino-5-cloro-N-(2-dietilaminoetil)-2-metoxibenzamida] que era un agente para promover la enterocinesis o un agente para mejorar la función del tracto digestivo en uso clínico generalizado. Posteriormente, se esclareció que una actividad promotora de la enterocinesis de los derivados de benzamida tales como metoclopramida o cisaprida {cis-4-amino-5-cloro-N-[1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-metoxi-4-piperidinil]-2-metoxibenzamida} estaba causada por la estimulación de los receptores 5-HT₄ (véanse los Documentos No de Patente 1 y 2). Además, un agonista del receptor 5-HT₄, tegaserod [2-(5-metoxi-1H-indol-3-ilmetileno)-N-pentilhidrazinacarboximidamida] se aprobó para las indicaciones para el estreñimiento crónico y el síndrome del intestino irritable del tipo estreñimiento en los Estados Unidos y Europa, y se han verificado las actividades de mejora de la defecación por medio de la estimulación de los receptores 5-HT₄.

15

20

25

30

Sin embargo, la metoclopramida tiene una acción agonista del receptor 5-HT₄, mientras que también tiene un antagonismo del receptor de dopamina D₂ que contribuye a los efectos adversos que causan depresión central, lo que ha sido uno de los problemas clínicos. De manera adicional, la venta de cisaprida se detuvo debido a sus efectos adversos para el corazón, por ejemplo, arritmia ventricular grave y extensión de QT así como su acción depresora central basada en un antagonismo del receptor de dopamina D₂. Tegaserod se ha retirado temporalmente del mercado de los Estados Unidos debido a su mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares isquémicos graves.

35

Dado que los pacientes que padecen dolencias indefinidas del aparato digestivo tienden a aumentar, se aspira a desarrollar agentes para promover la enterocinesis excelentes o agentes para mejorar la función del tracto digestivo con menos efectos adversos en la práctica clínica.

40

Se ha descubierto que los derivados de la morfolina, etc. con un grupo bencilo etc. en un átomo de nitrógeno en la posición 4 dentro del anillo de morfolina o compuestos con anillos de 1,4-hexahidroxazepina tienen efectos agonistas selectivos en los receptores 5-HT₄, y son útiles como un agente para promover la enterocinesis o un agente para mejorar la función del tracto digestivo (véase el Documento de Patente 1).

45

De manera adicional, se ha descubierto que los derivados de N-carboxialquilmorfolina tienen un efecto procinético en la función del tracto digestivo y una acción antiemética y son útiles como un agente terapéutico para las enfermedades del aparato digestivo (véase el Documento de Patente 2).

50

Además, se ha descubierto que los derivados de morfolina con sustituciones de N etc. tienen propiedades estimuladoras de la enterocinesis y aceleran el vaciado gástrico (véase el Documento de Patente 3).

El Documento No de patente 3 se refiere al desarrollo de antagonistas del receptor de serotonina-3 (5-HT₃) patentados.

55

Sin embargo, no se ha informado de un compuesto donde un heterociclo saturado que contiene nitrógeno se una a nitrógeno en la posición 4 del anillo de morfolina o del anillo de 1,4-hexahidroxazepina por medio de un grupo metileno.

60

Documento No de patente 1: J. Pharmacol. Exp. Ther., (1990) 252, p 1378.

Documento No de patente 2: J. Pharmacol. Exp. Ther., (1991) 257, p 781.

Documento No de patente 3: Chem. Pharm. Bull., (1995) 43(8), p 1364-1378.

Documento de Patente 1: Publicación de Solicitud de Patente Europea N°: 243959.

Documento de Patente 2: WO92/14705.

Documento de Patente 3: WO96/37486.

Divulgación de la invención**Problemas a resolver por la invención**

65

El problema a resolver por la invención es proporcionar un agonista del receptor de serotonina 4 útil como un agente

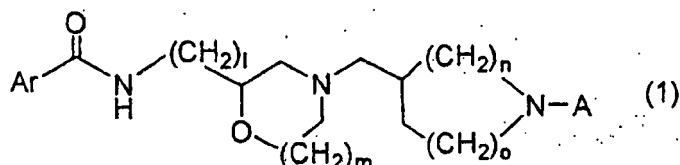
para promover la enterocinesis, etc.

Medios de resolución de problemas

5 Según estudios extensos, los presentes inventores han descubierto que los derivados de benzamida donde un resto de amina es un anillo de morfolina o un anillo de 1,4-hexahidroxazepina y un heterociclo saturado que contiene nitrógeno se sustituye en la posición 4 de cada anillo por medio de una cadena de metileno muestran excelentes actividades agonistas frente a los receptores 5-HT₄ y son útiles como un agente para promover la enterocinesis o un agente para mejorar la función del tracto digestivo con fuertes actividades de mejora de la defecación, y han alcanzado la presente invención.

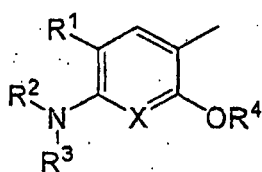
Específicamente, la presente invención es como se indica a continuación.

[1] Un compuesto de fórmula (1):

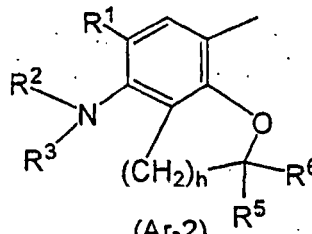


15

donde Ar es un grupo de fórmula (Ar-1) o (Ar-2):



(Ar-1)



(Ar-2)

20

donde R¹ es hidrógeno o halógeno, R² es hidrógeno o alquilo, R³ es hidrógeno, alquilo o alcanilo, R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquinoilo, X es nitrógeno o CH, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada hidrógeno o alquilo, y h es 1, 2 ó 3;

1 es 1, 2 ó 3;

m es 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

25

o es un número entero de 0 a 3, con la condición de que n y o no sean simultáneamente 0;

A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en (1) a (6):

(1) hidrógeno, ciano o formilo;

30

(2) alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo opcionalmente sustituido o alquinoilo opcionalmente sustituido;

(3) -COR⁷, -CSR⁷, -COOR⁷, -SO₂R⁷ o -CO-COR⁷

donde R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo opcionalmente sustituido, alquinoilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido en el que el heterociclilo se une a través de cualquier átomo de carbono en el heterociclo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido en el que el heterociclilo está unido a través de cualquier átomo de carbono en el heterociclo;

(4) -CO-COOR⁸ donde R⁸ es alquilo;

(5) -CONR⁹-OR¹⁰

40

donde R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y cada hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquinoilo; y

(6) -CONR¹²R¹³, -CSNR¹²R¹³ o -SO₂NR¹²R¹³

donde R¹² es hidrógeno o uno cualquiera de los grupos en R⁷, R¹³ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquinoilo; o tanto R¹² como R¹³ pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno o 1 azufre; con la condición de que si el alquilo, alquenoilo o alquinoilo en A o R⁷ está sustituido, entonces el alquilo, alquenoilo y alquinoilo estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) a (d):

50

(a) halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamoilo o trifluorometilo;

(b) $-\text{OR}^{14}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{COOR}^{14}$, $-\text{O-COR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}-\text{COR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}-\text{COOR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ o $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$

donde R^{14} es alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en el siguiente grupo:

(b') halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, carbamoilo, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{NR}^{18}-\text{COR}^{17}$, $-\text{NR}^{18}-\text{COOR}^{17}$, $-\text{NR}^{18}-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ o $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ en las que R^{17} es alquilo, alquenilo o alquinilo, R^{18} es hidrógeno o alquilo, R^{19} es alquilo, alquenilo o alquinilo, o tanto R^{18} como R^{19} pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno o 1 azufre, R^{15} es hidrógeno, o alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los anteriores (b'),

R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los anteriores (b'), o tanto R^{15} como R^{16} pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno o 1 azufre;

(c) $-\text{R}^{20}$, $-\text{OR}^{20}$ o $-\text{NR}^{15}-\text{COR}^{20}$

donde R^{15} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R^{20} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido; y

(d) $-\text{R}^{21}$, $-\text{OR}^{21}$, $-\text{COR}^{21}$, $-\text{SR}^{21}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ o $-\text{NR}^{15}-\text{COR}^{21}$

donde R^{15} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R^{21} está opcionalmente sustituido arilo o opcionalmente con la condición de que si el cicloalquilo o cicloalquenilo está sustituido, entonces el cicloalquilo y cicloalquenilo estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los siguientes (e):

(e) halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi u oxo;

con la condición de que si cualquier átomo de carbono en el anillo está sustituido en el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado, el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado, o el heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado, entonces los átomos de carbono estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los anteriores (e),

con la condición de que si cualquier átomo de nitrógeno en el anillo está sustituido, entonces los átomos de nitrógeno estén opcionalmente sustituidos con los siguientes (f):

(f) alquilo, alcanóilo, alcoxicarbonilo o alquilsulfonilo;

con la condición de que si el arilo o heteroarilo está sustituido, entonces el arilo y heteroarilo estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (g) a (i):

(g) halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamoilo, $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ o $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$;

(h) $-\text{R}^{14}$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{SR}^{14}$, $-\text{COR}^{14}$, $-\text{COOR}^{14}$, $-\text{O-COR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}-\text{COR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}-\text{COOR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ o $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$

donde R^{14} , R^{15} y R^{16} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y

(i) fenilo o fenoxi que están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[2] El compuesto del punto [1], donde R^1 es cloro, bromo o yodo, R^4 es alquilo; R^5 y R^6 son iguales o diferentes y cada hidrógeno o metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[3] El compuesto del punto [2], donde R^4 es metilo, etilo, propilo o isopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[4] El compuesto del punto [1] a [3], donde R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno o metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[5] El compuesto del punto [4], donde R^2 y R^3 son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[6] El compuesto del punto [1] a [5], donde l es 1 ó 2, m es 1 ó 2, n es 1 ó 2, o es 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

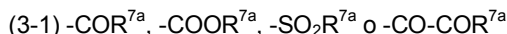
[7] El compuesto del punto [1], donde R^1 es cloro o bromo, R^2 y R^3 son hidrógeno, R^4 es metilo o etilo, R^5 y R^6 son hidrógeno, b es 1, l es 1, m es 1, n es 2, o es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[8] El compuesto del punto [1] a [7], donde A es

(1-1) hidrógeno, ciano o formilo; o

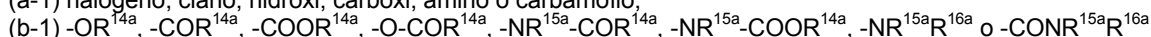
(2-1) alquilo, o alquilo fenilo-sustituido, donde fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcanóilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino y carboxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[9] El compuesto del punto [1] a [7], donde A es



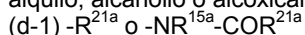
5 donde R^{7a} es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido; con la condición de que si el alquilo, alqueno o alquino en R^{7a} está sustituido, entonces el alquilo, alqueno y alquino estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a-1) a (d-1):

(a-1) halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino o carbamoilo;



15 donde R^{14a} es alquilo, R^{15a} es hidrógeno o alquilo, R^{16a} es alquilo, o tanto R^{15a} como R^{16a} pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno o 1 azufre, y el átomo de nitrógeno en el heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanilo o alcocarbonilo;

(c-1) cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi, heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado donde el átomo de carbono en el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi y el átomo de nitrógeno en el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanilo o alcocarbonilo; y



20 donde R^{15a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R^{21a} es arilo o heteroarilo, y el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamoilo, ciano, $-\text{R}^{14a}$, $-\text{OR}^{14a}$, $-\text{COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COR}^{14a}$ o $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$ donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; con la condición de que si el cicloalquilo o cicloalqueno en R^{7a} está sustituido, entonces el cicloalquilo y cicloalqueno estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los siguientes (e-1):

(e-1) halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi;

30 con la condición de que si cualquier átomo de carbono en el anillo está sustituido en el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido, y el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido en R^{7a} , entonces los átomos de carbono estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los anteriores (e-1), y si cualquier átomo de nitrógeno en el anillo está sustituido, entonces los átomos de nitrógeno estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los siguientes (f-1):

(f-1) alquilo, alcanilo, alcocarbonilo o alquilsulfonilo;

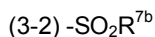
35 con la condición de que si el arilo o heteroarilo en R^{7a} está sustituido, entonces el arilo y heteroarilo estén opcionalmente sustituidos con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes grupos:

(g-1) halógeno, nitro, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamoilo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

40 (h-1) $-\text{R}^{14a}$, $-\text{OR}^{14a}$, $-\text{COR}^{14a}$, $-\text{COOR}^{14a}$, $-\text{O-COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COOR}^{14a}$ o $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$ donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y

(i-1) fenilo o fenoxi que están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

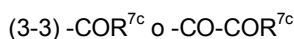
[10] El compuesto del punto [9], donde A es



55 donde R^{7b} es alquilo, alquilo sustituido con fenilo opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido, con la condición de que si el fenilo está sustituido, entonces el fenilo esté opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamoilo, $-\text{R}^{14b}$, $-\text{OR}^{14b}$, $-\text{COR}^{14b}$, $-\text{COOR}^{14b}$ y $-\text{O-COR}^{14b}$, donde R^{14b} es alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[11] El compuesto del punto [10], donde R^{7b} es alquilo C_{1-3} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[12] El compuesto del punto [9], donde A es



donde R^{7c} es alquilo opcionalmente sustituido o alqueniilo opcionalmente sustituido;
con la condición de que si alquilo o alqueniilo en R^{7c} está sustituido, entonces el alquilo y alqueniilo estén
opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a-2) a (d-2):

(a-2) hidroxilo, halógeno, carbamoilo o ciano;

(b-2) $-OR^{14c}$, $-COR^{14c}$, $-COOR^{14c}$, $-O-COR^{14c}$, $-NR^{15c}-COR^{14c}$, $-NR^{15c}R^{16c}$ o $-CONR^{15c}R^{16c}$ donde R^{14c} y R^{16c} son
el mismo o diferente alquilo y R^{15c} es hidrógeno o alquilo;

(c-2) cicloalquilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado donde el átomo de nitrógeno en el
heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanóilo o
alcoxycarbonilo; y

(d-2) $-R^{21c}$ o $-NR^{15c}-COR^{21c}$ donde R^{15c} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R^{21c} es
arilo o heteroarilo, y el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o
diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, haloalcoxi,
amino, carbamoilo, ciano, $-R^{14c}$, $-OR^{14c}$ y $-COR^{14c}$ donde R^{14c} tiene el mismo significado que se ha definido
anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[13] El compuesto del punto [12], donde R^{7c} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado
entre el grupo que consiste en los siguientes (a-3) y (b-3):

(a-3) hidroxilo, carbamoilo o ciano; y

(b-3) $-OR^{14d}$, $-COR^{14d}$, $-COOR^{14d}$, $-O-COR^{14d}$, $-NR^{15d}-COR^{14d}$, $-NR^{15d}R^{16d}$ o $-CONR^{15d}R^{16d}$ donde R^{14d} y R^{16d}
son el mismo o diferente alquilo C_{1-3} , y R^{15d} es hidrógeno o C_{1-3} alquilo; o

alqueniilo C_{2-3} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los
anteriores (a-3) y (b-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[14] El compuesto del punto [9], donde A es

(3-4) $-COR^{7d}$

donde R^{7d} es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueniilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
monocíclico o bicíclico no aromático opcionalmente sustituido, o heterociclilo monocíclico saturado
opcionalmente sustituido;

con la condición de que si cualquier átomo de carbono en el anillo está sustituido, entonces los átomos de
carbono estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre
halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi, y si los átomos de nitrógeno en el anillo están sustituidos, entonces los
átomos de nitrógeno estén opcionalmente sustituidos con alquilo, alcanóilo, alcoxycarbonilo o alquilsulfonilo; o
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[15] El compuesto del punto [9], donde A es

(3-5) $-COR^{7e}$

donde R^{7e} está opcionalmente sustituido arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
con la condición de que si el arilo o heteroarilo está sustituido, entonces el arilo y heteroarilo estén
opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que
consiste en los siguientes (g-2) a (i-2):

(g-2) halógeno, amino, carbamoilo o ciano;

(h-2) $-R^{14e}$, $-OR^{14e}$, $-O-COR^{14e}$, $-NR^{15e}-COR^{14e}$, $-NR^{15e}-COOR^{14e}$ o $-NR^{15e}R^{16e}$ donde R^{14e} y R^{16e} son iguales o
diferentes y cada alquilo, R^{15e} es hidrógeno o alquilo; y

(i-2) fenilo o fenoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[16] El compuesto del punto [9], donde A es

(3-6) $-COOR^{7f}$

donde R^{7f} es alquilo, alqueniilo o fenilo opcionalmente sustituido;
con la condición de que si fenilo está sustituido, entonces el fenilo esté opcionalmente sustituido con 1 a 5
sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo,
haloalquilo, haloalcoxi, $-R^{14f}$, $-OR^{14f}$ y $-COR^{14f}$ donde R^{14f} es alquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable
de los mismos.

[17] El compuesto del punto [16], donde R^{7f} es alquilo C_{1-3} o alqueniilo C_{2-3} , o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo.

[18] El compuesto del punto [1] a [7], donde A es

(6-1) $-CONR^{12a}R^{13a}$, $-CSNR^{12a}R^{13a}$ o $-SO_2NR^{12a}R^{13a}$

donde R^{12a} es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alqueniilo C_{2-3} , alquilo C_{1-3} sustituido con alcoxycarbonilo C_{2-3} , alquilo C_{1-3}
sustituido con fenilo opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido, con la condición de que si
fenilo está sustituido, entonces el fenilo esté opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o
diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo,

haloalcoxi, amino, carbamoilo, $-R^{14a}$, $-OR^{14a}$, $-COR^{14a}$, $-COOR^{14a}$ y $-O-COR^{14a}$, donde R^{14a} es alquilo; R^{13a} es hidrógeno o alquilo, o tanto R^{12a} como R^{13a} pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido de 4 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno y 1 azufre, y el átomo de nitrógeno en el heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanilo o alcoxycarbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[19] El compuesto del punto [18], donde R^{12a} y R^{13a} son iguales o diferentes y cada C_{1-3} alquilo;

R^{12a} está opcionalmente sustituido fenilo donde fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, amino, carbamoilo, $-R^{14a}$, $-OR^{14a}$, $-COR^{14a}$, $-COOR^{14a}$ o $-O-COR^{14a}$ donde R^{14a} es alquilo, y R^{13a} es hidrógeno; o tanto R^{12a} como R^{13a} se combinan entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o imidazolilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[20] El compuesto del punto [1] a [7], donde A es



donde R^{9a} y R^{10a} son iguales o diferentes y cada alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[21] El compuesto del punto [1], seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

4-amino-N-[[4-[(1-(1-azetidincarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-pirrolidincarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(1-pirrolidincarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetiltiocarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilsulfamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilsulfamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-isopropoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dietilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-diisopropilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 6-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxipiridin-3-carboxamida;
 N-[[4-[(1-alilmetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(1-pirrolidincarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-etilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-fenilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metoxifenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(3-trifluorometilfenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 N-[[4-[(1-(3-acetilfenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3,5-dimetilfenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3,4-diclorofenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-bencilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metilbencil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-metoxibencil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(2,4-diclorobencil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-fenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-metanosulfonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metanosulfonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(1-propoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 N-[[4-[(1-aliloxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-isobutoxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-fenoxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metoxifenoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(1-ciclopropentencarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(2-ciclopropilvinilcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;

4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-[2-(furan-2-il)vinilcarbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-[2-(tiofen-2-il)vinilcarbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-(3-butenocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(5-hexenocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 5 4-amino-N-[[4-[(1-(1,3-butadienocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(1,5-hexadienocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-[1-(1-propine)carbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-metoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 carboxamida;
 10 N-[[4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-metanosulfonil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 carboxamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-benzoil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3-fluorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 15 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(3-fluorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-clorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-clorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-(3-bromobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 20 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(3-metilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-metilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-etilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 25 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3-idroxiobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-idroxiobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 N-[[4-[(1-(2-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 N-[[4-[(1-(2-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 N-[[4-[(1-(3-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 30 N-[[4-[(1-(4-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(3-metoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-metoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(4-metoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-fenoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 35 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3-dimetilaminobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxi-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-dimetilaminobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxi-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-metoxicarbonilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-fenilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-(4-amino-3-clorofenilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-
 40 metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(2-furancarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(1-imidazolcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-[1,2-dihidrobenzofuran-7-il)carbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-
 metoxibenzamida;
 45 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-[5-metiltiofen-2-il)carbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-[(S)-2-tetrahidrofurilcarbonil]-4-piperidinil)metil]-2-
 morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-metoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 50 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-idroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-idroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-idroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 carboxamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-piperidinilmetilcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 55 N-[[4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-benzoilaminoacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-cianoacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3-metoxipropionil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-((S)-2-metoxipropionil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxi-benzamida;
 60 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(3-tetrahidrofurilcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1,2-dioxopropil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-oxazolilcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(3-triazolilcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-cianobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 65 N-[[4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b] furan-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3-tetrahidrofurilcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-

dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida; y
4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-hidroxiacetil--4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 [22] El compuesto del punto [21], donde un átomo de carbono en la posición 2 de morfolinilo está en la configuración S.
[23] Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de [1] a [22] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
[24] el compuesto de [1] a [22] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agonista del
10 receptor de serotonina 4.
[25] el compuesto de [1] a [22] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente para promover la enterocinesis o agente para mejorar la función del tracto digestivo.

15 Efectos ventajosos de la invención

La presente invención permite proporcionar nuevos derivados de amidas que tienen una actividad agonista frente un receptor de serotonina 4 que son útiles como agentes para promover la enterocinesis o agentes para mejorar la función del tracto digestivo con actividades acelerantes de la defecación etc., y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos.

20 Mejor modo de realizar la invención

Las expresiones usadas en el presente documento se exponen como se indica a continuación.

- 25 El "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo o yodo.
- El "alquilo" incluye alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo, etc.
- 30 El "alqueno" incluye alqueno C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, que incluye preferiblemente, pero sin limitación, alqueno que contiene de 1 a 2 dobles enlaces, específicamente etenilo, 1-propenilo, 1-metilvinilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-1-pentenilo, 2-propil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo, 1-metil-3-metil-3-butenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,5-hexadienilo, etc.
- 35 El "alquino" incluye alquino C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, que incluye preferiblemente, pero sin limitación, alquino que contiene de 1 a 2 triples enlaces, más preferiblemente 1 triple enlace, específicamente etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 1-etil-2-propinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, etc.
- 40 El "alcoxi" incluye alcoxi C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, específicamente metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi, etc.
- 45 El "alcanoilo" incluye alcanoilo C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, específicamente acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 3-metilbutanoilo, 2-metilbutanoilo, hexanoilo, etc.
- El "alcoxycarbonilo" incluye alcoxycarbonilo C₂₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, específicamente metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, pentiloxycarbonilo y hexiloxycarbonilo, etc.
- 50 El "alquilsulfonilo" incluye alquilsulfonilo C₁₋₁₀ de cadena lineal o ramificada, específicamente metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo, etc.
- 55 El "haloalquilo" incluye haloalquilo C₁₋₃ sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 átomos de halógeno, específicamente fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, etc.
- 60 El "haloalcoxi" incluye haloalcoxi C₁₋₃ sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 átomos de halógeno, específicamente fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, etc.
- El "cicloalquilo" incluye cicloalquilo de 3 a 7 miembros, específicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.
- 65 El "cicloalqueno" incluye cicloalqueno de 5 a 7 miembros, específicamente 1-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 4-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 4-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 3-cicloheptenilo, 4-cicloheptenilo, 5-

cicloheptenilo, etc.

El "arilo" incluye arilo monocíclico o bicíclico de 6 a 10 miembros, específicamente fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, etc.

- 5 El "heteroarilo" incluye heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre. Específicamente, el heteroarilo monocíclico incluye pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, etc. El heteroarilo bicíclico incluye indolilo, benzofurilo, benzotienilo, quinolinilo, benzoisoxazolilo, etc. El heteroarilo puede unirse en cualquier átomo de carbono o nitrógeno para que
10 sea químicamente estable sin limitación.

El "heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado" incluye un heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre.

- 15 El heterociclilo monocíclico no aromático insaturado incluye un heterociclilo no aromático insaturado de 5 miembros que contiene 1 doble enlace, o uno de 6 ó 7 miembros que contiene 1 ó 2 dobles enlaces, específicamente pirrolinilo o 2,5-dihidrofurilo, etc.

- 20 El heterociclilo bicíclico no aromático insaturado incluye un heterociclilo no aromático insaturado de 8 a 10 miembros donde 1 o múltiples dobles enlaces de heteroarilo bicíclico se reemplazan por un enlace sencillo, específicamente 2,3-dihidrobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, etc.

- 25 El heterociclilo no aromático insaturado puede unirse en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno para que sea químicamente estable sin limitación.

El "heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado" incluye heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre 1 a 4 átomos de nitrógeno, 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre. El heterociclilo monocíclico saturado incluye heterociclilo saturado de 4 a 7 miembros, específicamente azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, hexahidroazepinilo, 1,4-hexahidroazepinilo y 1,4-hexahidrodiazepinilo, etc. El heterociclilo bicíclico saturado incluye heterociclilo saturado de 8 a 10 miembros, específicamente quinuclidinilo, etc.

- 30 Cualquier átomo de carbono en el heterociclilo saturado puede sustituirse opcionalmente con oxo, y el heterociclilo saturado oxo-sustituido, específicamente, incluye 2-oxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofurilo, etc.

El heterociclilo saturado puede unirse en cualquier átomo de carbono o de nitrógeno para que sea químicamente estable sin limitación.

- 40 El "heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado" que incluye R^{12} y R^{13} , R^{15} y R^{16} , R^{18} y R^{19} , R^{12a} y R^{13a} , y R^{15a} y R^{16a} respectivamente se combinan entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado de 4 a 7 miembros con 1 a 3 heteroátomos que contienen al menos un átomo de nitrógeno seleccionados entre 1 a 3 átomos de nitrógeno, 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre. El heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico saturado específicamente incluye azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, perhidroazepinilo, etc. El heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico insaturado específicamente incluye imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, etc.

- 50 En caso de que alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y alquinilo opcionalmente sustituido estén sustituidos, el sustituyente como se usa en el presente documento, incluye los grupos anteriores de (a) a (d).

En caso de que R^{14} , R^{15} y R^{16} sean alquilo, alquenilo o alquinilo en el anterior (b), se prefieren alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} . El alquilo, alquenilo y alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamoilo, $-OR^{17}$, $-COOR^{17}$, $-NR^{18}$, $-COR^{17}$, $-NR^{18}-COOR^{17}$, $-NR^{18}-SO_2R^{17}$, $-NR^{18}R^{19}$, y $-CONR^{18}R^{19}$, donde R^{17} , R^{18} y R^{19} se definen como anteriormente. El alquilo, alquenilo y alquinilo en R^{17} , R^{18} y R^{19} incluyen preferiblemente alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} y alquinilo C_{2-3} .

- 60 El cicloalquilo en el punto (c) anterior incluye preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El cicloalquenilo en (c) incluye ciclohexenilo o ciclohexenilo, específicamente 1-ciclohexenilo, 1-ciclohexenilo. El heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado en (c) incluye pirrolinilo, 2,5-dihidrofurilo. El heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado en (c) incluye pirrolidinilo, piperidinilo, específicamente 4-piperidinilo.

- 65 El arilo en el punto (d) anterior incluye fenilo. El heteroarilo en (d) incluye tienilo, furilo, piridilo.

En caso de que el cicloalquilo opcionalmente sustituido y el cicloalquenilo estén sustituidos, el sustituyente como se usa en el presente documento incluye los grupos anteriores de (e).

5 En caso de que los átomos de carbono del anillo en el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado estén sustituidos, el sustituyente como se usa en el presente documento incluye los grupos anteriores de (e).

En el punto anterior (e), el alquilo preferiblemente incluye alquilo C₁₋₃, y el alcoxi preferiblemente incluye alcoxi C₁₋₃.

10 En caso de que los átomos de nitrógeno del anillo en el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido o el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado estén sustituidos, el sustituyente incluye los grupos anteriores de (f).

15 En el punto anterior (f), el alquilo preferiblemente incluye alquilo C₁₋₄. El alcanóilo preferiblemente incluye alcanóilo C₂₋₄. El alcóxicarbonilo preferiblemente incluye alcóxicarbonilo C₂₋₄. El alquilsulfonilo incluye preferiblemente alquilsulfonilo C₁₋₄.

20 En caso de que el arilo opcionalmente sustituido o el heteroarilo esté sustituido, el sustituyente como se usa en el presente documento incluye los grupos anteriores de (g) a (i).

Las realizaciones preferibles de R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ en el punto (h) anterior son iguales que en el punto (b) anterior.

25 En caso de que los átomos de carbono del anillo en el "heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado" cuyos R¹² y R¹³, R¹⁵ y R¹⁶, R¹⁸ y R¹⁹, R^{12a} y R^{13a}, y R^{15a} y R^{16a} respectivamente se combinan entre sí con el átomo de nitrógeno adyacente para formar estén sustituidos, el sustituyente incluye los grupos anteriores de (e), preferiblemente alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ u oxo. En caso de que los átomos de nitrógeno del anillo en el "heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado" estén sustituidos, el sustituyente incluye los grupos anteriores de (f), preferiblemente alquilo C₁₋₄, alcanóilo C₂₋₄ o alcóxicarbonilo C₂₋₄.

30 Las realizaciones preferibles de un compuesto de fórmula (1) se describen en detalle como se indica a continuación.

R¹ es preferiblemente halógeno, específicamente cloro, bromo o yodo. Más preferiblemente R¹ incluye cloro o bromo, particularmente cloro.

35 R² es preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃, más preferiblemente hidrógeno.

R³ es preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁₋₃, más preferiblemente hidrógeno o metilo, particularmente hidrógeno.

40 R⁴ es preferiblemente alquilo C₁₋₄, más preferiblemente metilo, etilo o isopropilo, particularmente metilo o etilo.

R⁵ y R⁶ son preferiblemente iguales o diferentes y cada hidrógeno o metilo, y más preferiblemente ambos son hidrógeno.

45 1 es preferiblemente 1 ó 2, más preferiblemente 1.

m es preferiblemente 1.

50 Una combinación de n y o incluye específicamente que o es de 1 a 3 si n es 0, que o es de 0 a 3 si n es 1, y que o es de 0 a 3 si n es 2, preferiblemente que o es de 0 a 2 si n es 1, y que o es de 0 a 2 si n es 2, más preferiblemente que o es 1 si n es 2.

55 Los compuestos preferibles entre un compuesto de fórmula (1) incluyen un compuesto donde R¹ es halógeno, tanto R² como R³ son hidrógeno y R⁴ es alquilo C₁₋₃ en la fórmula (Ar-1), o un compuesto donde R¹ es halógeno, tanto R² como R³ son hidrógeno, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es hidrógeno o metilo y h es 1 en la fórmula (Ar-2).

Los compuestos más preferibles de fórmula (1) incluyen un compuesto donde R¹ es cloro o bromo, R⁴ es metilo, etilo o isopropilo en la fórmula (Ar-1), o un compuesto donde R¹ es cloro o bromo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, h es 1 en la fórmula (Ar-2).

60 (1) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) es hidrógeno, ciano o formilo, A es preferiblemente hidrógeno o ciano.

65 (2) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, el alquilo incluye alquilo C₁₋₄, el alquenilo incluye alquenilo C₂₋₄, y el alquinilo incluye alquinilo C₂₋₄. En caso de que estos grupos estén sustituidos, el sustituyente incluye los grupos anteriores de (a) a (d). A es preferiblemente alquilo C₁₋₄, o alquilo C₁₋₄ sustituido con fenilo donde fenilo puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes

seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcanilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino y carbamilo.

(3). En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-\text{COR}^7$, $-\text{CSR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{SO}_2\text{R}^7$ o $-\text{CO-COR}^7$ donde R^7 se define como anteriormente, alquilo, alqueno y alquino en R^7 son preferiblemente alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} y alquino C_{2-3} , respectivamente, y los sustituyentes de alquilo, alqueno y alquino son de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes seleccionados entre los anteriores (a) a (d).

Los sustituyentes preferidos del punto anterior (a) pueden ser

(a-1) halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, carbamilo o ciano.

Los sustituyentes preferidos del punto anterior (b) pueden ser

(b-1) $-\text{OR}^{14a}$, $-\text{COR}^{14a}$, $-\text{COOR}^{14a}$, $-\text{O-COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COOR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$ o $-\text{CONR}^{15a}\text{R}^{16a}$ donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} son los mismos que se han definido anteriormente.

Los sustituyentes preferidos del punto anterior (c) pueden ser

(c-1) cicloalquilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi; o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado donde los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi, y los átomos de nitrógeno en el anillo pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo, alcanilo o alcocarbonilo.

Los sustituyentes preferidos del punto anterior (d) pueden ser

(d-1) $-\text{R}^{21a}$ o $-\text{NR}^{15a}-\text{COR}^{21a}$, donde R^{15a} es igual que se ha definido anteriormente, R^{21a} es arilo o heteroarilo, y el grupo de (d-1) puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamilo, ciano, $-\text{R}^{14a}$, $-\text{OR}^{14a}$, $-\text{COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COR}^{14a}$ y $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$ donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} son los mismos que se han definido anteriormente.

El cicloalquilo opcionalmente sustituido en R^7 es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos. El cicloalqueno opcionalmente sustituido en R^7 es preferiblemente ciclohexeno o ciclohexeno saturado donde los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi, y los átomos de nitrógeno en el anillo pueden estar sustituidos con alquilo, alcanilo o alcocarbonilo. En caso de que el cicloalquilo o el cicloalqueno en R^7 esté sustituido, el sustituyente incluye los grupos anteriores de (e), preferiblemente halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi.

El heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido en R^7 donde el heterociclilo está unido a través de cualquier átomo de carbono en el anillo es preferiblemente tetrahydrofurilo, pirrolidinilo o piperidinilo. El heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido en R^7 , donde heterociclilo está unido a través de cualquier átomo de carbono en el anillo es preferiblemente 2,3-dihydrobenzofurilo o pirrolinilo. En caso de que el heterociclilo saturado monocíclico o bicíclico, o el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado esté sustituido en cualquier átomo de carbono en el anillo, el sustituyente incluye los grupos anteriores de (e), preferiblemente halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En caso de que el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado, o el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado esté sustituido en cualquier átomo de nitrógeno en el anillo, el sustituyente incluye los grupos anteriores de (f), preferiblemente alquilo C_{1-4} , alcanilo C_{2-5} , alcocarbonilo C_{2-5} o alquil C_{1-4} -sulfonilo.

El arilo opcionalmente sustituido en R^7 es preferiblemente fenilo. El heteroarilo opcionalmente sustituido en R^7 es preferiblemente tienilo, furilo, piridilo o pirrolilo. En caso de que arilo o heteroarilo en R^7 esté sustituido, el sustituyente incluye de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los grupos anteriores de (g) a (i). Uno preferible se selecciona entre el grupo que consiste en:

(g-1) halógeno, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, carbamilo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

(h-1) $-\text{R}^{14a}$, $-\text{OR}^{14a}$, $-\text{COR}^{14a}$, $-\text{COOR}^{14a}$, $-\text{O-COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COR}^{14a}$, $-\text{NR}^{15a}-\text{COOR}^{14a}$ o $-\text{NR}^{15a}\text{R}^{16a}$ donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} son los mismos que se han definido anteriormente; y

(i-1) fenilo o fenoxi, donde los grupos de (i-1) pueden estar adicionalmente opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi.

(3-2) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-\text{SO}_2-\text{R}^{7b}$ donde R^{7b} es igual que se ha definido anteriormente, R^{7b} es preferiblemente alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con fenilo opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido. El fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alcanilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alcocarbonilo C_{2-4} , carboxi, amino y carbamilo.

(3-3) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-\text{COR}^{7c}$ o $-\text{CO-COR}^{7c}$, donde R^{7c} es igual que se ha

definido anteriormente, y R^{7c} es alquilo opcionalmente sustituido o alqueno opcionalmente sustituido, el alquilo es preferiblemente alquilo C_{1-3} y el alqueno es preferiblemente alqueno C_{2-3} . El sustituyente de alquilo o alqueno puede incluir los siguientes (a-2) a (d-2):

(a-2) hidroxilo, halógeno, carbamoilo o ciano;

(b-2) $-OR^{14c}$, $-COR^{14c}$, $-COOR^{14c}$, $-O-COR^{14c}$, $-NR^{15c}-COR^{14c}$, $-NR^{15c}R^{16c}$ o $-CONR^{15c}R^{16c}$, donde R^{14c} y R^{16c} son el mismo o diferente alquilo, y R^{15c} es hidrógeno o alquilo;

(c-2) cicloalquilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado, donde cada átomo de nitrógeno del heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanoilo o alcoxicarbonilo;

(d-2) $-R^{21c}$ o $-NR^{15c}-COR^{21c}$, donde R^{15e} es igual que se ha definido anteriormente y R^{21c} es arilo o heteroarilo, y los grupos de (d-2) están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamoilo, ciano, $-R^{14c}$, $-OR^{14c}$, $-COR^{14c}$ y $-COOR^{14c}$ donde R^{14c} es igual que se ha definido anteriormente.

En (b-2), R^{14c} y R^{16c} son preferiblemente el mismo o diferente alquilo C_{1-3} , y R^{15c} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

En (c-2), cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado es preferiblemente piperidinilo o pirrolidinilo donde cada átomo de nitrógeno del heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado puede estar preferiblemente opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} , alcanoilo C_{2-3} o alcoxicarbonilo C_{2-3} .

En (d-2), arilo incluye fenilo, y heteroarilo es preferiblemente tienilo, furilo o piridilo. El sustituyente de arilo o heteroarilo es preferiblemente halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , amino, carbamoilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alcanoilo C_{2-3} o alcoxicarbonilo C_{2-3} .

En caso de que R^{7c} sea alquilo opcionalmente sustituido o alqueno opcionalmente sustituido, el sustituyente de alquilo o alqueno puede ser más preferiblemente los siguientes grupos:

(a-3) hidroxilo, carbamoilo o ciano;

(b-3) $-OR^{14d}$, $-COR^{14d}$, $-COOR^{14d}$, $-O-COR^{14d}$, $-NR^{15d}-COR^{14d}$, $NR^{15d}R^{16d}$ o $-CONR^{15d}R^{16d}$, donde R^{14d} y R^{16d} son el mismo o diferente alquilo C_{1-3} , R^{15d} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .

Particularmente, un A preferible es alquilo C_{1-3} o alqueno C_{2-3} opcionalmente sustituido con los grupos anteriores de (a-3) o (b-3) en cada R^{7c} , específicamente metilo o etilo opcionalmente sustituido con los grupos anteriores de (a-3) o (b-3).

En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-COR^{7c}$ donde R^{7c} es alquilo sustituido, R^{7c} específicamente incluye hidroximetilo, 2-hidroxiisopropilo, acetoximetilo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarboniletilo, carbamoilmétilo, 2-carbamoiletilo, dimetilaminometilo, dietilaminometilo, 2-dietilaminoetilo, 3-dimetilaminopropilo, 3-aminopropilo, acetaminometilo, 3-(terc-butoxicarbonil)aminopropilo, 1-piperidinilmétilo, 2-(1-piperidinil)etilo, 2-carboxietilo, 4-piperidinilmétilo, cianometilo, 1-cianoetilo o 2-cianoetilo.

En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-COR^{7c}$ donde R^{7c} es alqueno sustituido, R^{7c} específicamente incluye 2-ciclopropilvinilo, 2-furilvinilo o 2-(2-tienil)vinilo.

En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-CO-COR^{7c}$ donde R^{7c} es igual que se ha definido anteriormente, R^{7c} es preferiblemente alquilo, más preferiblemente alquilo C_{1-3} .

(3-4) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-COR^{7d}$ donde R^{7d} es igual que se ha definido anteriormente y es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido, cicloalquilo es preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, y cicloalqueno es preferiblemente ciclopentenilo o ciclohexenilo. El heterociclilo monocíclico no aromático insaturado incluye pirrolinilo o 2,5-dihidrofurilo. El heterociclilo bicíclico no aromático insaturado incluye 2,3-dihidrobenzofurilo. El heterociclilo monocíclico saturado incluye pirrolidinilo, piperidinilo o tetrahidrofurilo. El sustituyente de cada átomo de carbono en el anillo es preferiblemente halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} . El sustituyente de cada átomo de nitrógeno en el anillo es preferiblemente alquilo C_{1-3} , alcanoilo C_{2-4} , alcoxicarbonilo C_{2-4} o alquilsulfonilo C_{1-3} .

(3-5) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-COR^{7e}$ donde R^{7e} es igual que se ha definido anteriormente y está opcionalmente sustituido arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo es preferiblemente fenilo y heteroarilo es preferiblemente tienilo, furilo, pirrolilo o piridilo. Los sustituyentes de estos grupos son preferiblemente los siguientes grupos:

(g-1) halógeno, nitro, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamoilo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

(h-1) $-R^{14a}$, $-OR^{14a}$, $-COR^{14a}$, $-COOR^{14a}$, $-O-COR^{14a}$, $-NR^{15a}-COR^{14a}$, $-NR^{15a}-COOR^{14a}$ o $-NR^{15a}R^{16a}$, donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} son los mismos que se han definido anteriormente; o

(i-1) fenilo o fenoxi, donde los grupos de (i-1) puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi. Uno más preferible se selecciona

entre los siguientes grupos:

(g-2) halógeno, amino, carbamoilo o ciano;

(h-2) $-R^{14e}$, $-OR^{14e}$, $-O-COR^{14e}$, $-NR^{15e}-COR^{14e}$, $-NR^{15e}-COOR^{14e}$ o $-NR^{15e}R^{16e}$, donde R^{14e} , R^{15e} y R^{16e} es igual que se ha definido anteriormente; o

5 (i-2) fenilo o fenoxi.

En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-COR^{7e}$ donde R^{7e} está opcionalmente sustituido fenilo, R^{7e} específicamente incluye fenilo, 2-, 3- ó 4-clorofenilo, 2-, 3- ó 4-bromofenilo, 2-, 3- ó 4-fluorofenilo, 2-, 3- ó 4-metilfenilo, 2-, 3- ó 4-cianofenilo, 4-etilfenilo, 4-t-butilfenilo, 2-, 3- ó 4-acetoxifenilo, 2-, 3- ó 4-acetilaminofenilo, 2-, 3- ó 4-dimetilaminofenilo, 4-metoxicarbonilfenilo, 2-, 3- ó 4-fenoxifenilo, 2-, 3- ó 4-bifenilo o 3-cloro-4-aminofenilo.

15 (3-6) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-COOR^{7f}$ donde R^{7f} es igual que se ha definido anteriormente, R^{7f} es preferiblemente alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , o fenilo opcionalmente sustituido donde el fenilo puede estar preferiblemente opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alcanoilo C_{2-4} , haloalquilo C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} . Más preferiblemente, R^{7f} es alquilo C_{1-3} o alquenilo C_{2-3} . X

(4) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-CO-COOR^8$ donde R^8 es igual que se ha definido anteriormente, R^8 es preferiblemente alquilo C_{1-4} , más preferiblemente alquilo C_{1-2} .

20 (5-1) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-CONR^{9a}-OR^{10a}$ donde R^{9a} y R^{10a} son los mismos que se han definido anteriormente, R^{9a} y R^{10a} son preferiblemente iguales o diferentes y cada hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} o alquinilo C_{2-3} , y más preferiblemente, R^{9a} y R^{10a} son alquilo C_{1-3} .

25 (6-1) En caso de que A en un compuesto de fórmula (1) sea $-CONR^{12a}R^{13a}$, $-CSNR^{12a}R^{13a}$ o $-SO_2NR^{12a}R^{13a}$ donde R^{12a} y R^{13a} son los mismos que se han definido anteriormente, R^{12a} es preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-3} , alquenilo C_{2-3} , alquilo C_{1-3} sustituido con alcoxicarbonilo C_{2-3} , alquilo C_{1-3} sustituido con fenilo opcionalmente sustituido, o fenilo opcionalmente sustituido. El sustituyente de fenilo es preferiblemente halógeno, nitro, hidroxilo, carboxi, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , amino, carbamoilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alcanoilo C_{2-4} , alcoxicarbonilo C_{2-4} o alcanoiolo C_{2-4} . R^{13a} es preferiblemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o R^{12a} y R^{13a} se combinan entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido. El heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado incluye pirrolidina, piperidina o morfolina, y el heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico insaturado incluye imidazol o pirrolina.

35 Más preferiblemente, R^{12a} y R^{13a} son el mismo o diferente alquilo C_{1-3} , o R^{12a} es hidrógeno y R^{13a} es fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 halógenos, haloalquilo C_{1-3} , hidroxilo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alcanoilo C_{2-4} , alcanoiolo C_{2-4} , alcoxicarbonilo C_{2-4} , carboxi, amino o carbamoilo. Como alternativa, R^{12a} y R^{13a} preferiblemente se combinan entre sí junto con los átomos de nitrógeno adyacentes para formar pirrolidina, piperidina, morfolina o imidazol.

40 Un compuesto de fórmula (1) puede incluir todos los tautómeros, isómeros geométricos, estereoisómeros y una mezcla de los mismos dependiendo de los tipos de sustituyentes.

En otras palabras, un compuesto de fórmula (1) con uno o más átomos de carbono quirales existe en forma de un diastereómero o isómero óptico, y la presente invención incluye una mezcla o uno aislado del diastereómero o el isómero óptico.

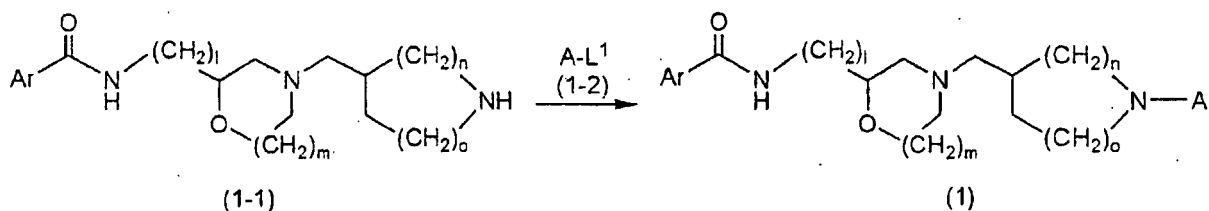
45 Una sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal de adición de ácidos y una sal de adición de bases. Por ejemplo, la sal de adición de ácidos incluye una sal de ácido inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, sulfato, yodhidrato, nitrato o fosfato, o una sal de ácido orgánico, tal como citrato, oxalato, acetato, formiato, propionato, benzoato, trifluoroacetato, fumarato, maleato, malonato, succinato, tartrato, lactato, malato, piruvato, metanosulfonato, benzenosulfonato o p-toluenosulfonato. La sal de adición de bases incluye una sal de base inorgánica, tal como sal sódica, sal potásica, sal cálcica, sal magnésica, sal de amonio, o una sal de base orgánica, tal como sal trietilamonio, sal trietanolamonio, sal de piridinio o diisopropilamonio. También puede incluirse una sal de aminoácido básico o una sal de aminoácido ácido, tal como alginato, aspartato o glutamato.

55 Un compuesto de fórmula (1) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser un solvato, tal como un hidrato o un etanolato, y el hidrato y/o el solvato pueden incluirse en el compuesto de la invención.

60 Un compuesto de fórmula (1) puede prepararse de acuerdo con los siguientes métodos. Cualquier material de partida que no se enumere a continuación puede prepararse de acuerdo con los siguientes métodos, o los métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica o cualquier método equivalente.

(Preparación 1)

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) puede prepararse de acuerdo con el siguiente método.



En la fórmula anterior, A, Ar, l, m, n y o son los mismos que se han definido anteriormente, y L¹ es un grupo saliente.

5 Específicamente, un compuesto de fórmula (1) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1-1) con un derivado reactivo de fórmula (1-2) en presencia de un aditivo apropiado, tal como una base.

En caso de que A sea -COR⁷ donde R⁷ es igual que se ha definido anteriormente, el derivado reactivo pueden incluir un compuesto de fórmula de ácido carboxílico (1-3):



donde R⁷ es igual que se ha definido anteriormente; y un éster alquílico, particularmente éster metílico, un éster activo, un anhídrido de ácido, un haluro de ácido, particularmente un cloruro de ácido, del compuesto de ácido carboxílico.

15 Un compuesto de fórmula (1-3) puede hacerse reaccionar en presencia de un agente de condensación, tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, N,N'-carbonildisuccinimida, 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, difenilfosforil azida, o anhídrido propanofosfónico. En caso de que se use 1,3-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como agente de condensación, puede añadirse para que reaccione N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida, etc.

25 El éster activo incluye p-nitrofenil éster, pentaclorofenil éster, pentafluorofenil éster, N-hidroxisuccinimida éster, N-hidroxitallimida éster, 1-hidroxibenzotriazol éster, 8-hidroxiquinolina éster, 2-hidroxi-fenil éster, etc. Puede usarse un anhídrido de ácido simétrico o anhídrido de ácido mixto como el anhídrido de ácido, y el anhídrido de ácido mixto incluye éster alquílico del ácido clorocarbónico, tal como clorocarbonato de etilo o clorocarbonato de isobutilo, aralquil éster del ácido clorocarbónico, tal como clorocarbonato de bencilo, aril éster del ácido clorocarbónico, tal como clorocarbonato de fenilo, y ácido alcanico, tal como ácido isovalérico o ácido piválico.

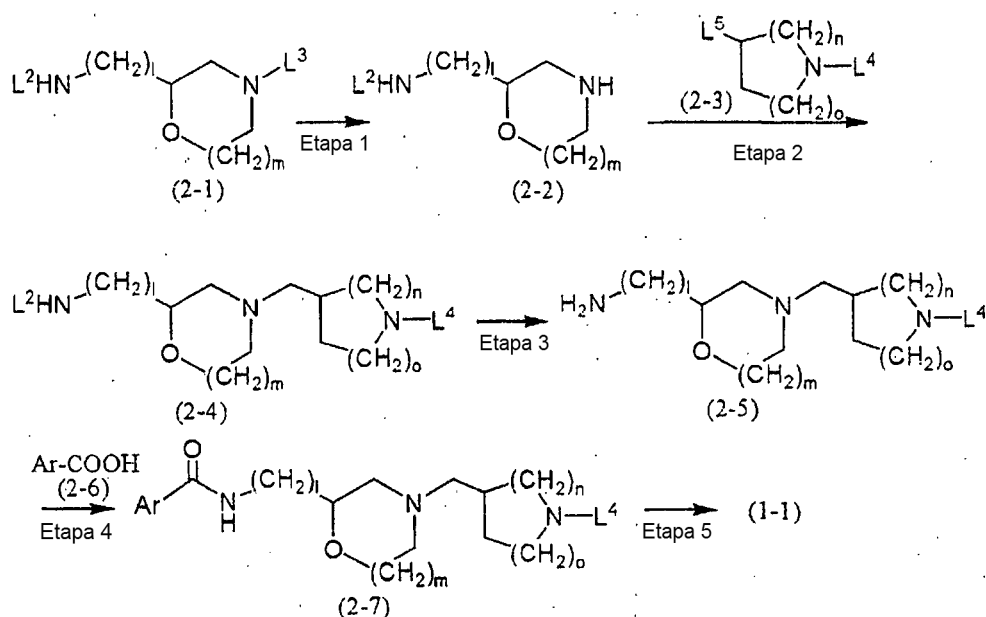
30 Un compuesto de fórmula (1-1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (1-2) en un disolvente o puro. El disolvente usado en el presente documento debe seleccionarse opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida, etc. y, a modo de ejemplo, incluye un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o ciclopentilmetil éter, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, cetona, tal como acetona o metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, o dimetilsulfóxido, que se usa en solitario o en una mezcla de dos o más disolventes.

40 La reacción puede realizarse opcionalmente en presencia de una base que incluye hidróxido de álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonato alcalino, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, bicarbonato alcalino, tal como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, o una base orgánica, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, y la base puede reemplazarse por exceso de cantidad de un compuesto de fórmula (1-1).

45 La temperatura de la reacción depende de los tipos de compuestos de partida usados en el presente documento, y es normalmente de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 200 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 150 °C.

50 Un compuesto de fórmula (1-1) de la Preparación 1 corresponde a un compuesto donde A es hidrógeno en la fórmula (1), es decir un intermedio, y puede prepararse de acuerdo con la siguiente Preparación 2 ó 3.

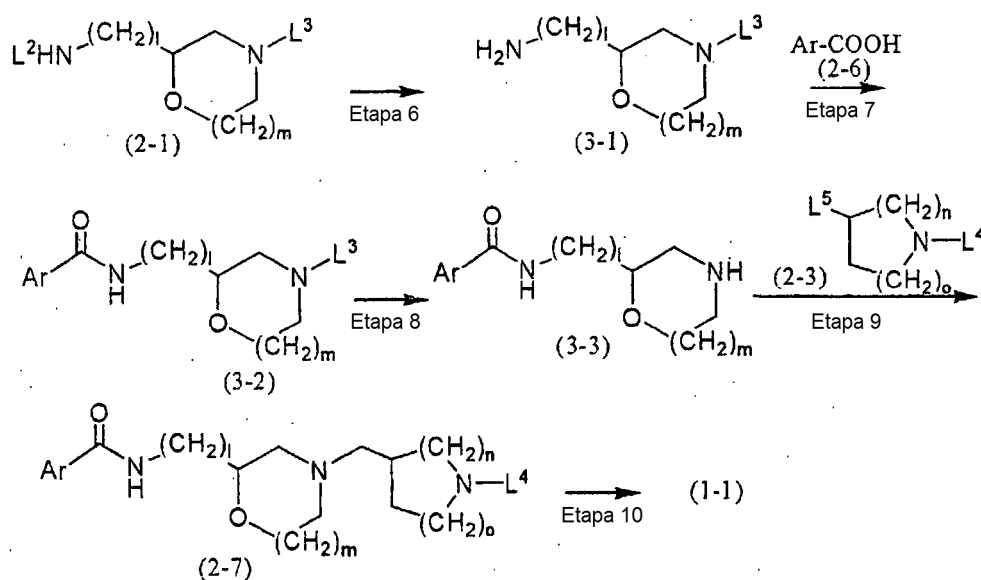
(Preparación 2)



5 En el esquema anterior, A, Ar, 1, m, n y o son los mismos que se han definido anteriormente, L^2 , L^3 y L^4 son grupos protectores que pueden eliminarse a través de hidrólisis o hidrogenólisis, L^2 y L^3 , y L^2 y L^4 pueden desprotegerse en diferentes condiciones de reacción entre sí, y L^5 es $-CH_2-L^6$, donde L^6 es un grupo saliente, formilo o carboxi.

(Preparación 3)

10



En el esquema anterior, A, Ar, 1, m, n, o, L^2 , L^3 , L^4 y L^5 son los mismos que se han definido anteriormente.

15 Las etapas 1 a 10 en la Preparación 2 ó 3 anterior se ilustran como se indica a continuación.

1) Reacción de Desprotección

20 Las etapas 1, 3, 5, 6, 8 y 10 son una etapa de reacción de desprotección. En las Preparaciones 2 y 3, un grupo protector que puede eliminarse a través de hidrólisis, entre los usados como L^2 , L^3 y L^4 , incluye etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, acetilo, benzoílo, trifluoroacetilo, benciloxicarbonilo, 3- ó 4-clorobenciloxicarbonilo, trifenilmetilo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, etc., y uno que puede eliminarse a través de hidrogenólisis incluye

benciloxicarbonilo, 3- ó 4-clorobenciloxicarbonilo, bencilsulfonilo, etc.

Una desprotección a través de hidrólisis puede realizarse de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo entrando en contacto con agua en un disolvente apropiado en condiciones ácidas o básicas. El disolvente usado en la desprotección incluye alcohol, tal como metanol, etanol o isopropanol, acetonitrilo, dioxano, agua, o una mezcla de los mismos. El ácido usado en la misma incluye un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o ácido sulfúrico, o un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico. La base usada en la misma incluye hidróxido alcalino, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, o carbonato alcalino, tal como carbonato sódico o carbonato potásico. La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente 0 °C a 150 °C.

También puede realizarse una desprotección a través de hidrogenólisis de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo mediante el tratamiento en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono o níquel Raney y en presencia de hidrógeno o un donante de hidrógeno, tal como formiato amónico o ciclohexeno. El disolvente usado en la desprotección incluye, por ejemplo, alcohol, tal como etanol o metanol, agua, ácido acético, dioxano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida. La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C, y la reacción puede realizarse a presión normal o aumentada.

Un grupo protector L² se desprotege en condiciones diferentes de las de L³ y L⁴. Por ejemplo, "L²HN-" es ftalimida, L³ es t-butoxicarbonilo, y L⁴ es acetilo.

2) Reacción de Alquilación

Cuando se usa un compuesto de fórmula (2-3), un intermedio de las Preparaciones 2 y 3, donde L⁵ es -CH₂-L⁶ en la que L⁶ es un grupo saliente, las etapas 2 y 9 son una reacción de alquilación en un disolvente o puro. El disolvente usado en la misma debe seleccionarse opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida, etc., pero incluye, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter o dioxano, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, alcohol, tal como etanol, isopropanol o etilenglicol, cetona, tal como acetona o metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, o dimetilsulfóxido. El disolvente puede usarse en solitario o en una mezcla.

La reacción puede realizarse en presencia de una base según sea apropiado, y la base incluye hidróxido de álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonato de álcali, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, bicarbonato de álcali, tal como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, o una base orgánica, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropilmetilamina o N-metil morfolina. También puede usarse como base una cantidad en exceso de una amina que es un sustrato de la alquilación.

L⁶ es un grupo saliente que incluye, por ejemplo, halógeno, tal como cloro, bromo o yodo, alquilsulfonilo, tal como metanosulfonilo, arilsulfonilo, tal como bencenosulfonilo o p-toluenosulfonilo, preferiblemente halógeno, particularmente cloro y bromo, o metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo. La reacción en la que L⁶ es cloro o bromo puede continuar de forma uniforme mediante la adición de un yoduro de metal alcalino, tal como yoduro sódico o yoduro potásico. La temperatura de la reacción depende de los tipos de compuestos de partida usados en la misma, pero normalmente, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C, preferiblemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C.

Un compuesto de fórmula (2-3) está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Específicamente, el derivado de alcohol correspondiente de fórmula (2-3a) puede convertirse en un grupo saliente mediante un método convencional para dar un compuesto de fórmula (2-3b).



En el esquema anterior, n, o, L⁴ y L⁶ son los mismos que se han definido anteriormente.

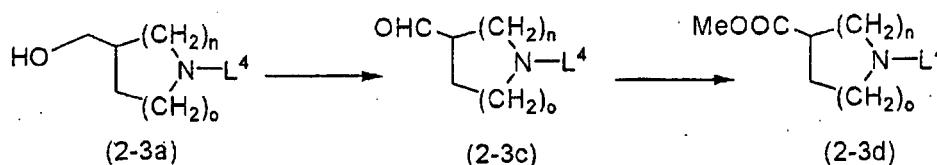
Por ejemplo, un compuesto de fórmula (2-3a) puede hacerse reaccionar con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina para dar un compuesto donde L⁶ es un átomo de cloro o un átomo de bromo. Un compuesto de fórmula (2-3a) también puede hacerse reaccionar con un compuesto de cloruro de sulfonilo, tal como cloruro de bencenosulfonilo en presencia de una base para dar un compuesto donde L⁶ es arilsulfonilo o alquilsulfonilo.

60

3) Reacción de Alquilación Reductora

Quando se usa un compuesto de fórmula (2-3), un intermedio de las Preparaciones 2 y 3, donde L^5 es formilo, las etapas 2 y 9 son una reacción de alquilación reductora que se realiza mediante una reducción catalítica usando óxido de platino como catalizador en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, o en presencia de un complejo de borano, tal como piridina borano o trietil borano, borohidruro sódico, triacetoxihidrobórato sódico o cianoborohidruro sódico. El disolvente usado en la misma incluye un disolvente usado en el punto 2) anterior. El ácido usado en la misma incluye ácido p-toluenosulfónico. La temperatura de reacción es normalmente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

Un compuesto de fórmula (2-3) usado en el presente documento está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Específicamente, el derivado de alcohol correspondiente de fórmula (2-3a) puede oxidarse mediante un método convencional para dar un derivado de formilo de fórmula (2-3c). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (2-3a) puede oxidarse por fosgeno, dimetilsulfóxido y trietilamina. Como alternativa, el ácido carboxílico correspondiente o un éster del mismo puede reducirse mediante un método convencional para dar un compuesto de fórmula (2-3c). Por ejemplo, un compuesto de fórmula (2-3d) puede reducirse mediante DIBALH (hidruro de diisobutilaluminio).



En el esquema anterior, n, o, L^4 y L^6 son los mismos que se han definido anteriormente.

Un compuesto de fórmula (2-3d) usado en la etapa anterior está disponible en el mercado o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

4) Reacción de Amidación

Quando se usa un compuesto de fórmula (2-3), un intermedio de las Preparaciones 2 y 3, donde L^5 es carboxi, la etapa 2 es un proceso de amidación seguido de reducción. La reacción de amidación puede realizarse de acuerdo con el método descrito en la Preparación 1 anterior. La reacción reductora puede realizarse de acuerdo con el método descrito en el punto 5) siguiente.

La reacción de amidación en la etapa 4 de la Preparación 2 y la etapa 7 de la Preparación 3 también puede realizarse mediante el siguiente método. Específicamente, un compuesto de fórmula (2-7) puede prepararse tratando un compuesto de fórmula (2-5) con un compuesto de fórmula (2-6) o un derivado reactivo del mismo. Un compuesto de fórmula (3-2) puede prepararse tratando un compuesto de fórmula (3-1) con un compuesto de fórmula (2-6) o un derivado reactivo del mismo.

El derivado reactivo de un compuesto de fórmula (2-6) incluye, por ejemplo, un éster alquílico inferior, particularmente éster metílico, un éster activo, un anhídrido de ácido, o un haluro de ácido, particularmente cloruro de ácido. El éster activo incluye p-nitrofenil éster, pentaclorofenil éster, pentafluorofenil éster, N-hidroxisuccinimida éster, N-hidroxitallimida éster, 1-hidroxibenzotriazol éster, 8-hidroxiquinolina éster o 2-hidroxifenilo éster. El anhídrido de ácido incluye un anhídrido de ácido simétrico o un anhídrido de ácido mixto, y el anhídrido de ácido mixto incluye un anhídrido de ácido mixto con éster alquílico clorocarbónico, tal como clorocarbonato de etilo o clorocarbonato de isobutilo, un anhídrido de ácido mixto con aralquil éster clorocarbónico, tal como clorocarbonato de bencilo, un anhídrido de ácido mixto con aril éster clorocarbónico, tal como clorocarbonato de fenilo, o un anhídrido de ácido mixto con ácido alcanoico, tal como un ácido isovalérico o ácido piválico.

Un ácido carboxílico de fórmula (2-6) puede hacerse reaccionar en presencia de un agente de condensación, tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonyldiimidazol, hexafluorofosfato de benzo-triazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, N,N'-carbonyldisuccinimida, 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, difenilfosforil azida, o anhídrido del ácido propanofosfónico. Cuando se usa 1,3-diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida como agente de condensación, puede añadirse N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona o N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboxiimida en la reacción.

Un ácido carboxílico de fórmula (2-6) o un derivado reactivo del mismo puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (2-5) o un compuesto de fórmula (3-1) en un disolvente o puro. El disolvente usado en la misma debe seleccionarse opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida y, por ejemplo, incluye un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano,

ciclopentilmetil éter o dioxano, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, cetona, tal como acetona o metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, o dimetilsulfóxido. El disolvente puede usarse en solitario o en una mezcla.

5 La reacción puede realizarse en presencia de una base según sea apropiado, y la base incluye un hidróxido de álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, un carbonato de álcali, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, un bicarbonato de álcali, tal como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, o una base orgánica, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. También puede usarse una cantidad en exceso de un compuesto de fórmula (2-5) o un compuesto de fórmula (3-1) como base.

10 La temperatura de reacción depende de los tipos de compuestos de partida, normalmente de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 200 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 150 °C.

15 Un compuesto de fórmula (2-6) puede prepararse de acuerdo con, por ejemplo, los métodos descritos en los documentos JP11-209347, JP11-217372 y JP11-228541.

5) Reacción Reductora

20 La reacción reductora tras la amidación en la etapa 2 de la Preparación 2 puede realizarse usando un agente reductor apropiado. Específicamente, el agente reductor usado en la misma incluye, por ejemplo, diborano, hidruro de litio y aluminio y un complejo de alcoxi o una sal de metal de transición del mismo, cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, oxiclورو de fósforo, o borohidruro sódico con ácido carboxílico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético). La reacción reductora puede realizarse en un disolvente, tal como éter, incluyendo éter dietílico, tetrahidrofurano, ciclopentilmetiléter, dimetoxietano, dioxano o diglima, tolueno, cloroformo, o cloruro de metileno, y se selecciona opcionalmente dependiendo de los tipos de agentes reductores usados en la misma. La temperatura de la reacción depende de los tipos de agentes reductores, normalmente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 160 °C, preferiblemente de aproximadamente 10 °C a 80 °C.

30 Un compuesto de partida de fórmula (2-1) en las Preparaciones 2 y 3 anteriores está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

(Preparación 4)

35 Un compuesto de fórmula (1) donde A es $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $-\text{CSNR}^{12}\text{R}^{13}$ o $-\text{SO}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ en las que R^{12} y R^{13} son los mismos que se han definido anteriormente, puede prepararse mediante una reacción similar a la de la Preparación 1. Un derivado reactivo de fórmula (1-2) puede incluir un compuesto donde L^1 es halógeno. El halógeno incluye un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, más preferiblemente un átomo de cloro.

40 La reacción de un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-2) se realiza en un disolvente o puro. El disolvente usado en la misma debe seleccionarse opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida, y por ejemplo, incluye un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter o dioxano, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, cetona, tal como acetona o metiletilcetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, o dimetilsulfóxido. El disolvente puede usarse en solitario o en una mezcla.

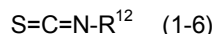
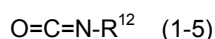
45 La reacción se realiza en presencia de una base según sea apropiado, y la base incluye hidróxido de álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonato de álcali, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, bicarbonato de álcali, tal como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, o una base orgánica, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. También puede usarse una cantidad en exceso de un compuesto de fórmula (1-1) como la base. La temperatura de la reacción depende de los tipos de compuestos de partida usados en la misma, etc., normalmente de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 80 °C.

50 Un compuesto de fórmula (1), donde A es $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, también puede prepararse tratando un compuesto de carbamato de clorometilo, que puede obtenerse tratando clorocarbonato de clorometilo con A-H, con un compuesto de fórmula (1-1) en una condición similar de la Preparación anterior de acuerdo con Synth. Commun., 1996, 26, 4253. También puede usarse alcohol, tal como etanol como un disolvente en la reacción.

60 Un compuesto de fórmula (1-2) está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

(Preparación 5)

65 Un compuesto de fórmula (1) donde A es $-\text{CONHR}^{12}$ o $-\text{CSNHR}^{12}$, en las que R^{12} es igual que se ha definido anteriormente, puede prepararse tratando un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-5) o fórmula (1-6):



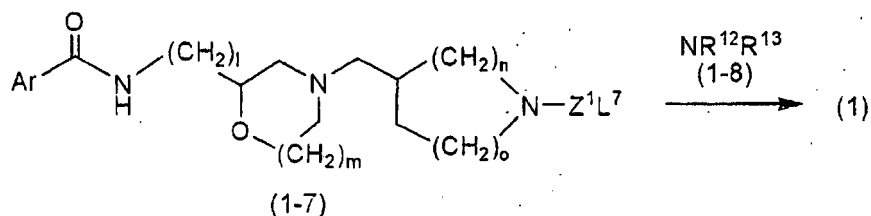
5 donde R^{12} es igual que se ha definido anteriormente.

La reacción de un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-5) ó (1-6) puede realizarse en un disolvente o puro. El disolvente usado en la misma debe seleccionarse opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida, etc., y puede usarse, por ejemplo, un disolvente de la Preparación 2 anterior. La temperatura de la reacción depende de los tipos de compuestos de partida usados en la misma, etc., normalmente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 250 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C.

15 Un compuesto de fórmula (1-5) ó (1-6) está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

(Preparación 6)

20 Un compuesto de fórmula (1) donde A es $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ o $-\text{CSNR}^{12}\text{R}^{13}$, en las que R^{12} y R^{13} son los mismos que se han definido anteriormente también, puede prepararse mediante la siguiente Preparación:



donde Z^1 es $-\text{CO}-$ o $-\text{CS}-$, L^7 es un grupo saliente, y Ar, 1, m, n y o son los mismos que se han definido anteriormente.

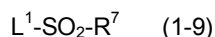
25 La reacción se realiza en un disolvente o puro. El disolvente usado en la misma debe seleccionarse opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida, etc., y puede usarse, por ejemplo, un disolvente de la Preparación 2, 2) anterior. La temperatura de reacción depende de los tipos de compuestos de partida, etc., normalmente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 250 °C, preferiblemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 200 °C.

30 Un compuesto de fórmula (1-7) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1-1) con N,N'-carbonildiimidazol, fosgeno, difosgeno, trifosgeno, tiosfosgeno, cloruro de sulfurilo, carbonato de di(2-piridilo), carbonato de N,N'-disuccinimidilo, carbonato de bis(4-nitrofenilo), carbonato de bis(triclorometilo), fenoxicarboniltetrazol, clorocarbonato de fenilo, cloroformiato de clorometilo, clorocarbonato de 2,4,5-triclorofenilo, clorocarbonato de triclorometilo, clorocarbonato de 1-cloroetilo, clorocarbonato de 1,2,2,2-tetracloroetilo o clorocarbonato de norborn-5-eno-2,3-dicarboxiimidilo en presencia de una base usada en la Preparación 2, 2), y un grupo saliente L^7 depende de cada reactivo. Por ejemplo, L^7 es imidazol en el caso de que se use N,N'-carbonildiimidazol, y L^7 es un átomo de cloro en el caso de que se use fosgeno. La reacción puede realizarse en un disolvente y en condiciones de reacción de la Preparación 2, 2) anterior.

40 Un compuesto de fórmula (1-8) está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

(Preparación 7)

45 Un compuesto de fórmula (1) donde A es $-\text{SO}_2\text{R}^7$, en la que R^7 es igual que se ha definido anteriormente, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-9):



50 donde L^1 y R^7 son los mismos que se han definido anteriormente.

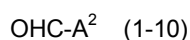
55 La reacción de un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-9) se realiza en un disolvente o puro. El disolvente usado en la misma debe seleccionarse opcionalmente dependiendo de los tipos de compuestos de partida, etc., y, por ejemplo, incluye un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno, éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, ciclopentilmetil éter o dioxano, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, cetona, tal como acetona o metiletil cetona, acetato de etilo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, o dimetilsulfóxido. El disolvente puede usarse en solitario o en una mezcla.

La reacción puede realizarse en presencia de una base según sea apropiado, y la base incluye hidróxido de álcali, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico, carbonato de álcali, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, bicarbonato de álcali, tal como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, o una base orgánica, tal como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina. También puede usarse una cantidad en exceso de un compuesto de fórmula (1-1) como la base. La temperatura de reacción depende de los tipos de compuestos de partida, etc., normalmente de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 150 °C, preferiblemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 80 °C.

Un compuesto de fórmula (1-9) está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

(Preparación 8)

Un compuesto de fórmula (1) donde A es alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1-2) o fórmula (1-10):



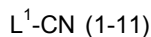
donde A² es alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido.

La reacción de un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-2) puede realizarse mediante la reacción de alquilación de la Preparación 2, 2) anterior. La reacción de un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-10) puede realizarse mediante la reacción de alquilación reductora de la Preparación 2, 3) anterior.

Un compuesto de fórmula (1-2) o fórmula (1-10) está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

(Preparación 9)

Un compuesto de fórmula (1) donde A es ciano, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-11):



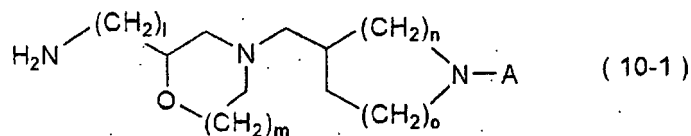
donde L¹ es igual que se ha definido anteriormente.

La reacción de un compuesto de fórmula (1-1) con un compuesto de fórmula (1-11) puede realizarse en una condición similar a la de la reacción de alquilación de la siguiente Preparación 2, 2).

Un compuesto de fórmula (1-11) está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

(Preparación 10)

Un compuesto de fórmula (1) también puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (2-6) o un derivado reactivo del mismo con un compuesto de fórmula (10-1):

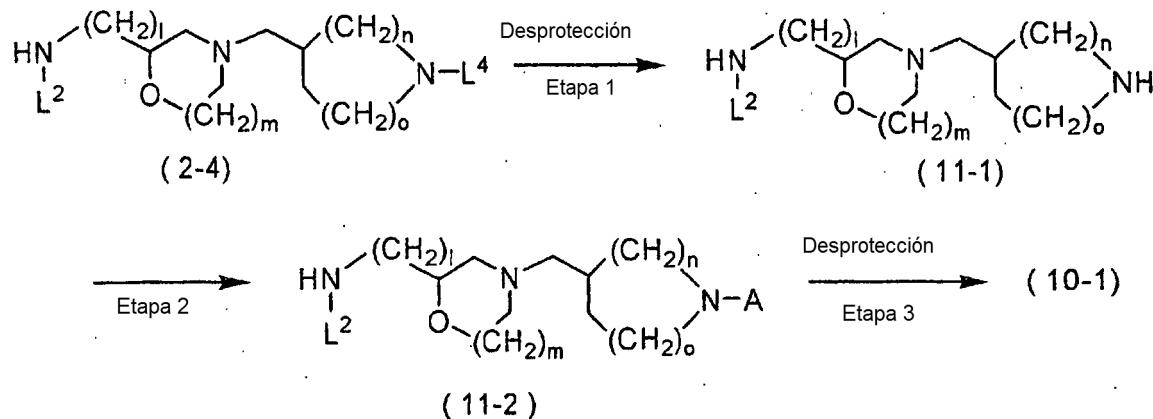


donde A, l, m, n y o son los mismos que se han definido anteriormente.

El derivado reactivo de un compuesto de fórmula (2-6) puede incluir el mismo derivado reactivo de un compuesto de fórmula (1-3). La reacción de un compuesto de fórmula de ácido carboxílico (2-6) o un derivado reactivo del mismo con un compuesto de fórmula (10-1) puede realizarse en una condición similar de la reacción de un compuesto de fórmula (1-3) con un compuesto de fórmula (1-1)

(Preparación 11)

Un compuesto de fórmula (10-1) puede prepararse por la siguiente etapa de preparación.



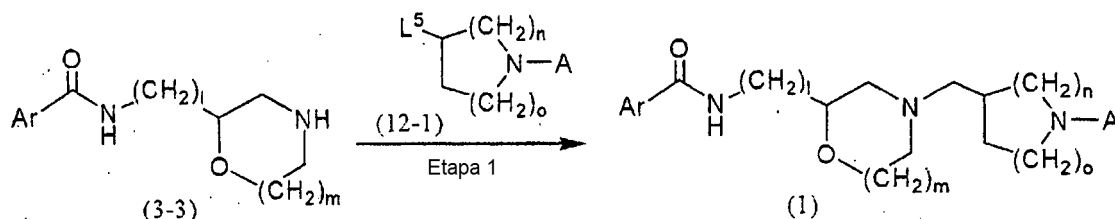
5 En el esquema anterior, L^2 , L^4 , A, l, m, n y o son los mismos que se han definido anteriormente.

La reacción de la etapa 2 anterior puede realizarse de acuerdo con uno cualquiera de los métodos descritos en las Preparaciones 1 a 9 anteriores. Las reacciones de las etapas 1 y 3 anteriores puede realizarse usando una reacción de desprotección de la Preparación 2, 1) anterior.

Los compuestos de fórmula (11-1) y fórmula (11-2) también pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en los siguientes Ejemplos de Referencia 12 a 19.

15 (Preparación 12)

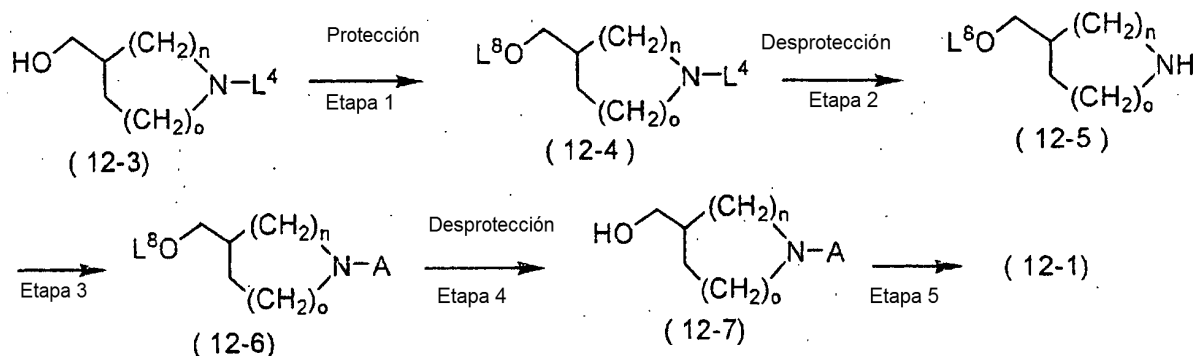
Un compuesto de fórmula (1) también puede prepararse de acuerdo con la siguiente Preparación.



20 En el esquema anterior, Ar, A, l, m, n, o y L^5 son los mismos que se han definido anteriormente.

Específicamente, un compuesto de fórmula (1) puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (3-3) de la Preparación 3 anterior con un compuesto de fórmula (12-1). La reacción puede realizarse de una manera similar a la etapa 2 en la Preparación 2 anterior y la etapa 9 en la Preparación 3 anterior.

25 Un compuesto de fórmula (12-1) puede prepararse de acuerdo con la siguiente Preparación. Específicamente, un compuesto de fórmula (12-3) puede tratarse de acuerdo con métodos descritos en las Preparaciones 2 y 3 anteriores para dar un compuesto de fórmula (12-1) a través de un compuesto de fórmula (12-7).



En el esquema anterior, A, n, o y L⁴ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, y L⁸ es un grupo protector.

5 Un compuesto de fórmula (12-3) está disponible en el mercado, o puede prepararse de acuerdo con métodos conocidos. Las reacciones de protección y desprotección de la etapa 1, 2 y 4 pueden realizarse de acuerdo con la Preparación 2, 1) anterior. Un grupo protector L⁴ debe seleccionarse para desprotegerse en condiciones diferentes de las de un grupo protector L⁸.

10 En la etapa 3, un compuesto de fórmula (12-5) se hace reaccionar en una condición similar a la que se ha descrito en las Preparaciones 1 a 9 anteriores para dar un compuesto de fórmula (12-6).

Un compuesto de fórmula (12-7) puede tratarse de acuerdo con procedimientos descritos en las Preparaciones 2 y 3 anteriores para dar un compuesto de fórmula (12-1).

15 Un compuesto de fórmula (1) donde A es -CSR⁷, -COOR⁷ o -CO-COR⁷ puede prepararse de una manera similar a la Preparación 1.

20 Un compuesto de fórmula (1) donde A es -CO-COOR⁸ puede prepararse de una manera similar a la Preparación 1 o un método descrito en el Ejemplo 110.

Un compuesto de fórmula (1) donde A es -CONR⁹-OR¹⁰ puede prepararse de una manera similar a la Preparación 1 o un método descrito en el Ejemplo 205.

25 Un compuesto de fórmula (1) puede obtenerse en forma de una base libre o una sal de adición de ácidos dependiendo de la selección o las condiciones de reacción o tratamiento de los compuestos de partida, etc. La sal de adición de ácidos puede convertirse en una base libre mediante un método convencional, por ejemplo tratamiento con una base, tal como carbonato alcalino o hidróxido alcalino. Por otro lado, la base libre puede convertirse en una sal de adición de ácidos mediante un método convencional, por ejemplo tratamiento con diversos ácidos.

30 Puede aplicarse una técnica de protección o desprotección a un compuesto de fórmula (1) o un intermedio del mismo que tiene un grupo funcional, tal como amino, carboxi, hidroxilo u oxo, según sea necesario. Un grupo protector preferible y un método preferible para la protección y la desprotección pueden incluir un método descrito en la Preparación 2, 1) anterior, así como un método convencional en el campo de la química, particularmente la química de péptidos. Por ejemplo, véase "Protective Groups in Organic Chemistry, T. W. Greene, Wiley-Interscience, Nueva York, 2ª edición, 1991", en detalle.

40 Un compuesto de fórmula (1) o un intermedio para preparar el mismo puede purificarse de acuerdo con un método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede aislarse y/o purificarse por cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía en columna sobre gel de sílice o cromatografía en columna de intermedio iónico), recristalización o reprecipitación, etc.

45 Un compuesto de fórmula (1) que tiene uno o más centros asimétricos puede prepararse partiendo de cualquier compuesto de partida con los centros asimétricos correspondientes, o introduciendo centros asimétricos en etapas centrales de una serie de etapas de reacción de acuerdo con un método convencional. Por ejemplo, pueden obtenerse isómeros ópticos partiendo de cualquier material de partida ópticamente activo, o por resolución óptica en una etapa apropiada de preparación. La resolución óptica puede realizarse mediante un método diastereomérico donde un compuesto de fórmula (1) o un intermedio del mismo con un grupo básico se trata con un ácido ópticamente activo, tal como ácido mandélico, N-benciloxialanina, ácido láctico, ácido tartárico, o-diisopropilideno ácido tartárico, ácido málico, ácido canforsulfónico o ácido bromocanforsulfónico para formar una sal en un disolvente apropiado. La resolución óptica también puede realizarse tratando un compuesto de fórmula (1) o un intermedio del mismo con un grupo ácido con una base ópticamente activa, tal como α-fenetilamina, quinina, quinidina, cinconidina, cinconina o estriquina para formar una sal. La sal ópticamente resuelta puede tratarse con un ácido o una base de manera convencional para dar un compuesto de fórmula (1).

55 Un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo muestra un efecto agonista sobre los receptores de serotonina 4, y es útil como un ingrediente activo de una composición farmacéutica.

A continuación se muestran los resultados de las pruebas farmacológicas de los compuestos típicos en la presente invención.

60 Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de Unión al Receptor de Serotonina 4 (5-HT₄)

El ensayo de unión al receptor 5-HT₄ y las preparaciones de las preparaciones de receptor de membrana se llevaron a cabo según un método de Grossman *et al.* [Véase British J. Pharmacol., (1993) 109, 618].

65

ES 2 478 042 T3

5 Se decapitó a cobayas Slc-Hartley (peso corporal de 300 a 400 g) para extirpar el cerebro rápidamente, y se aisló el cuerpo estriado. A los tejidos que se obtuvieron se les añadió quince veces su volumen de tampón Hepes (50 mM, pH 7,4, 4 °C), y se homogeneizó la mezcla por medio de un homogeneizador Teflon® y se centrifugó a 48.000 x g (4 °C) durante 15 minutos. Al precipitado resultante se le añadió tampón Hepes (1 ml) para 30 mg en peso húmedo de tejidos, y se resuspendió la mezcla para dar preparaciones de receptores de membrana.

10 Se pusieron en un tubo de ensayo [³H]-GR113808 {nombre químico: [1-[2-(metilsulfonilamino)etil]-4-piperidinil]metil 1-metilindol-3-carboxilato} 0,1 nM, preparaciones de receptor de membrana, y tampón Hepes (50 mM, pH7,4, 4 °C, 1 ml) que contenían compuestos de ensayo o serotonina 30 μM, y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. Al interrumpir la reacción, la mezcla se filtró rápidamente en un filtro de whatman GF/B, que se empapó previamente en polietilenimina al 0,1 % durante 1 hora, mediante el uso del Recolector de células Brandel, y se lavó tres veces con Tris-HCl (pH7,7, 4 ml) 50 mM enfriado en hielo. Después del filtrado, se añadió centelleador ACS II al filtro, y después se determinó la radiactividad mediante un contador de centelleo líquido.

15 Las concentraciones de inhibición al 50 % (CI₅₀) se determinaron a partir de las proporciones de inhibición de compuestos de ensayo para uniones específicas que se obtuvieron por medio de la sustracción de las uniones no específicas de las cantidades de unión totales de [³H]-GR113808. La Tabla 1 muestra los resultados del ensayo de unión al receptor de serotonina 4 (5-HT₄). La expresión "compuesto de ensayo" en la Tabla significa el número de Ejemplo siguiente.

20

[Tabla 1]

Compuesto de Ensayo	CI ₅₀ (nM)	Compuesto de Ensayo	CI ₅₀ (nM)	Compuesto de Ensayo	CI ₅₀ (nM)
47	8,04	118	1,70	172	0,87
52	1,94	119	2,05	174	8,52
53	1,46	120	2,63	175	6,13
54	5,91	121	0,23	176	0,72
56	2,90	122	0,87	177	1,62
57	1,82	123	2,11	178	1,24
58	1,97	124	1,95	194	10,14
59	2,83	125	3,51	198	25,85
60	1,86	126	2,32	201	4,45
61	3,70	131	6,96	202	4,52
62	2,51	134	1,50	206	10,63
63	8,60	135	6,04	208	4,79
72	9,04	136	4,26	220	25,85
89	7,33	138	2,80	221	45,2
90	6,98	140	2,84	222	17,2
93	9,36	157	5,54	223	18,6
94	11,85	158	2,80	224	14,5
98	962	159	3,53	225	20,2
102	6,79	162	7,90	226	21,2
106	612	163	6,58	227	62
107	3,43	164	7,50	228	13,1
112	301	166	6,93	229	18,1
113	223	167	6,36	230	0,64
114	222	168	5,17	231	9 18
115	2,48	169	6,09	232	7,34

ES 2 478 042 T3

Compuesto de Ensayo	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto de Ensayo	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto de Ensayo	Cl ₅₀ (nM)
116	0,68	170	5,65	233	12,1
117	0,04	171	2,16	Cisaprida	23,0

Ejemplo de Ensayo 2: Ensayo de Defecación en Ratón

5 Se usaron ratones macho Slc-ddy (peso corporal de 25 a 30 g) y se les permitió la ingesta de alimento y agua a voluntad hasta el comienzo de los experimentos.

10 Un grupo de 25 ratones se dividió en 5 grupos, de los cuales 5 ratones por cada grupo se transfirieron respectivamente a jaulas de ayuno para ajustarse a nuevos ambientes durante aproximadamente 1 hora. Después, a cada ratón se le administraron por vía oral 3 mg/kg de suspensión de un compuesto de ensayo en 0,5 % de solución de tragacanto para medir el peso de cada hez de cada grupo 30, 60 y 120 minutos después de la administración oral. Los resultados del ensayo de defecación en ratón se muestran en la Tabla 2. La expresión "compuesto de ensayo" en la tabla significa el número de Ejemplo siguiente.

15 Las eficacias se evaluaron por medio del ensayo de Dunnett entre los compuestos del ensayo y el control.

- Sin efecto, +: Moderadamente mejorado ($p < 0,05$), ++: Significativamente mejorado ($p < 0,01$)

[Tabla 2]

Compuesto de Ensayo	Efecto	Compuesto de Ensayo	Efecto	Compuesto de Ensayo	Efecto
52	-	122	+	222	++
54	+	124	+	223	++
58	+	125	++	224	++
72	++	132	++	225	++
80	+	135	++	226	++
88	++	138	++	227	++
89	+	166	++	228	++
92	+	169	++	229	++
94	++	182	++	230	++
100	++	197	++	231	++
115	+	198	++	232	++
116	+	207	++	233	++
119	+	220	++	Cisaprida	-
121	++	221	++		

20 Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo Electrocardiográfico para Cobaya

25 Se anestesió a cobayas macho Slc-Hartley para determinar el electrocardiograma (derivación II) con respiración artificial. Se infundió una solución de fármaco continuamente y por vía intravenosa por medio de una cánula alojada en las venas cervicales a un caudal: 0,2 ml/kg/min durante 15 minutos. La Tabla 3 muestra dosis que se extienden al 5 % del QTc (DE_{5%}). La expresión "compuesto de ensayo" en la tabla significa el número de Ejemplo siguiente.

[Tabla 3]

Compuesto de Ensayo	DE _{5%} (mg/kg, i.v.)	Compuesto de Ensayo	DE _{5%} (mg/kg, i.v.)
72	>30	169	>30
80	>30	182	>30
92	>30	197	>30

Compuesto de Ensayo	DE _{5%} (mg/kg, i.v.)	Compuesto de Ensayo	DE _{5%} (mg/kg, i.v.)
94	>30	198	>30
100	>30	207	>30
116	>30	220	>30
119	>30	221	>30
121	>30	222	>30
122	>30	224	>30
124	>30	225	>30
125	>30	226	>30
132	>30	228	>30
135	>30	229	>30
166	>30	Cisaprida	0,3

Como es obvio a partir de los Ensayos anteriores, un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como un agonista del receptor 5-HT₄ de alta seguridad para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos que resultan de la falta de estímulos de los receptores 5-HT₄, dado que este muestra (1) una fuerte afinidad por los receptores 5-HT₄, (2) una actividad gastrointestinal procinética tal como un fuerte efecto de mejora de la defecación con la administración oral, y (3) ningún efecto en el corazón (extensión de QTc).

Específicamente, dichas enfermedades o trastornos incluyen las siguientes afecciones de (i) a (v):

- (i) enfermedades del aparato digestivo, incluyendo un síndrome del colon irritable, un estreñimiento atónico, un estreñimiento habitual, un estreñimiento crónico, un estreñimiento inducido por un fármaco tal como la morfina o un agente antipsicótico, un estreñimiento asociado con la enfermedad de Parkinson, un estreñimiento asociado con esclerosis múltiple, un estreñimiento asociado con diabetes, o un estreñimiento o trastorno de la defecación por agentes de contraste (como un pretratamiento de endoscopia o examen de rayos X de enema de bario);
- (ii) enfermedades del aparato digestivo, incluyendo dispepsia funcional, gastritis aguda-crónica, esofagitis de reflujo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, neurosis gástrica, íleo parálítico postoperatorio, íleo senil, enfermedad de reflujo gastroesofágico no-difuso, úlcera de AINE, gastroparesia diabética, síndrome postgastrectomía, o pseudo-obstrucción intestinal;
- (iii) enfermedades del aparato digestivo, incluyendo las enfermedades del aparato digestivo descritas en los anteriores (i) y (ii), esclerodermia, diabetes, anorexia, enfermedades esofágicas-biliares, náuseas, vómitos, sensación de abdomen agrandado, molestias en el abdomen superior, dolores abdominales, acidez, o eructos;
- (iv) enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno de la memoria, o ansiedad; o
- (v) enfermedades del aparato urinario asociadas con disuria por obstrucción urinaria o agrandamiento de la próstata.

El compuesto de la presente invención se puede usar para el tratamiento y la prevención de las diversas enfermedades anteriores, particularmente de enfermedades del aparato digestivo, o diversos trastornos funcionales gastrointestinales asociados con el tratamiento de las diversas enfermedades anteriores. En otras palabras, el compuesto de la presente invención es útil como un agente para promover la enterocinesis o un agente para mejorar la función del tracto digestivo con fuertes efectos de mejora de la defecación, en particular un agente terapéutico o preventivo para las enfermedades anteriores de (1), debido a su significativo efecto estimulante locomotor en el tracto gastrointestinal, en particular un tracto digestivo inferior del colon o del recto.

El "agente preventivo" que se usa en el presente documento se refiere a un agente para prevenir que los pacientes que no padecen enfermedades o no tienen mala salud en el momento de la administración se vean afectados por enfermedades, o para prevenir el empeoramiento de los síntomas de estas. En particular, se espera que "prevenir" sea apropiado para una persona que haya tenido enfermedades previas o que tenga un riesgo incrementado de estar afectado por enfermedades.

Una vía de administración de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administración oral, parenteral o rectal, pero no se limita a las mismas. Una dosificación depende de los tipos de compuestos, métodos de administración, afecciones o edades de los pacientes, habitualmente en el intervalo de 0,01 a 30 mg/kg/día, preferentemente de 0,05 a 10 mg/kg/día. La frecuencia de administración es de una o más

veces diarias, por ejemplo 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Una preparación para la administración oral puede incluir comprimido, cápsula, granulado, polvo, jarabe, granulado sutil, líquido, suspensión, etc., y una preparación para administración parenteral puede incluir una formulación para inyección, gota, supositorio (administración colorrectal), transnasal, sublingual, absorción subcutánea [loción, emulsión, ungüento, crema, gelatina, gel, parche incluyendo tirita, parche transdérmico o cataplasma, o polvo externo], etc.

Un vehículo farmacéutico incluye una sustancia que se usa convencionalmente en el campo farmacéutico y podría no reaccionar con un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Específicamente, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) o sal farmacéuticamente del mismo puede comprender un vehículo farmacéutico tal como un excipiente, aglutinante, lubricante, estabilizante, disgregante, tampón, agente solubilizante, agente de tonicidad, agente solubilizante, regulador del pH, tensioactivo, emulsión, suspensión, dispersante, agente anti sedimentación, espesante, modificador de la viscosidad, gelificante, agente calmante, conservante, plastificante, agente potenciador transdérmico, antioxidante, humectante, antiséptico, perfume, y también pueden seleccionarse opcionalmente entre ellos dos o más vehículos farmacéuticos.

Un vehículo farmacéutico incluye específicamente lactosa, inositol, glucosa, sacarosa, fructosa, manitol, dextrano, sorbitol, ciclodextrina, almidón (almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, etc.), almidón parcialmente pregelatinizado, sacarosa, aluminometasilicato de magnesio, silicato de aluminio sintético, alginato de sodio, celulosa cristalina, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil almidón, carboximetilcelulosa de calcio, resina de intercambio de iones, metilcelulosa, gelatina, goma arábiga, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, gelatina, ácido algínico, alginato de sodio, ácido silícico anhidro ligero, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de aluminio, alcohol cetosteárico, cera, parafina, talco, goma de tragacanto, bentonita, VEEGUM®, polímero de carboxivinilo, óxido de titanio, éster de ácido graso, éster de ácido graso de sorbitán, lauril sulfato de sodio, glicerina, éster de ácido graso de glicerina, lanolina purificada, glicerogelatina, polisorbato, macrogol, escualano, aceite de silicona, aceite vegetal (aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de algodón, aceite de ricino, etc.), parafina líquida, parafina blanda, vaselina blanca, vaselina amarilla, parafina, lanolina, cera (cera de abejas, cera de carnauba, cera blanqueada, etc.), agua, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol cetílico, etanol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oleico, alcohol bencílico, ácido glutámico, glicina, paraoxibenzoato de metilo, paraoxibenzoato de propilo, éster de ácido p-hidroxibenzoico, éster de colesterol, éster de etilenglicol monoalquilo, éster de propilenglicol monoalquilo, monoestearato de glicerilo, éster de ácido graso de sorbitán, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, carboxipolimetileno, sacarina, aroma de fresa, aroma de menta, manteca de cacao, poliisobutileno, copolímero de acetato de vinilo, copolímero acrílico, citrato de trietilo, citrato de acetil trietilo, ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, monoglicérido acetilado, dietilenglicol, dodecilpirrolidona, urea, laurato de etilo, azona, caolín, bentonita, óxido de zinc, agarosa, carragenano, goma arábiga, goma de xantano, laurato de potasio, palmitato de potasio, miristato de potasio, cetilsulfato de sodio, sulfóxido de aceite de ricino (aceite rojo turco), Span (estearato de sorbitán, monooleato sorbitán, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, etc.), Tween (polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 65, polisorbato 80, polisorbato 85, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, etc.), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (llamado HCO), polioxietilén lauril éter, polioxietilén cetil éter, polioxietilén oleil éter, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, poloxámero (denominado Pluronic®), lecitina (incluyendo un fosfolípido purificado aislado de lecitina tal como fosfatidilcolina o fosfatidilserina), un aditivo de hidrógeno de lecitina, etc.

Un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso farmacéutico anterior puede administrarse habitualmente en la forma de una formulación que se prepara mezclando con un vehículo farmacéutico según un método convencional. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede comprender un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo en el intervalo del 0,01 al 99 % en peso, preferentemente del 0,05 al 80 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 70 % en peso, más preferentemente del 0,1 al 50 % en peso. La formulación puede comprender además un aditivo terapéuticamente eficaz.

La presente invención incluye una terapia combinada para las enfermedades que se divulgan en el presente documento donde un compuesto de fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende al mismo se administra secuencialmente o simultáneamente en combinación con uno o más de otros agentes como a continuación.

Específicamente, los otros agentes para enfermedades del aparato digestivo asociadas con estreñimiento incluyen un purgante salino tal como sulfato de magnesio, óxido de magnesio o citrato de magnesio, un purgante invasivo tal como dioctil sulfosuccinato de sodio o casantranol, un purgante distensible como la carmelosa, un purgante irritante del colon tal como bisacodilo, picosulfato, *Senna* o senósido, un purgante irritante del intestino delgado tal como el aceite de ricino, una solución de lavado intestinal como Magcorol® o Niftec®, etc.

Los otros agentes para enfermedades del aparato digestivo tales como dispepsia funcional, gastritis aguda-crónica, esofagitis de reflujo, enfermedad de reflujo gastroesofágico no difuso, gastroparesia diabética, úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera AINE, neurosis gástrica, íleo paralítico postoperatorio, íleo senil, síndrome postgastrectomía, o pseudo-obstrucción intestinal incluyen un inhibidor de la bomba de protones tal como omeprazol, rabeprazol o lansoprazol, un antiácido tal como un inhibidor del receptor de histamina H₂ incluyendo cimetidina, ranitidina o famotidina, un regulador de la función del tracto digestivo tal como mosaprida o domperidona, un agente protector de la mucosa gástrica, un antilflatulante, etc. Los otros agentes para la depresión o ansiedad incluyen un fármaco antidepresivo o ansiolítico incluyendo un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) tal como paroxetina o sertralina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) tal como venlafaxina o duloxetina, un antidepresivo tricíclico tal como amitriptilina o imipramina, un antidepresivo tetracíclico tal como mianserina o maprotilina, etc. Los otros agentes para el trastorno de la memoria incluyen un inhibidor de la colinesterasa tal como donepezilo o rivastigmina, un agente para mejorar la pérdida de la cognición tal como memantina, etc. Los otros agentes para la disuria asociada con hiperplasia prostática incluyen un agente terapéutico para la disuria tal como tamsulosina o terazosina, etc.

La presente invención se ilustra específicamente por los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero no se limita a los mismos. Los compuestos obtenidos se identificaron por el ensayo de elementos, el espectro de masas, el espectro IR, la cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), espectroscopia de resonancia magnética nuclear por hidrógeno (espectro ¹H RMN), medición de difracción de polvo de rayos X (XRD), etc. Se realizó una medición de la difracción de polvo de rayos X usando X'Pert Pro fabricado por Spectris Co., Ltd. en condiciones de rayos CuKα (longitud de onda: 1,54060 ángstrom) en el intervalo de ángulos de difracción de 2θ 4° a 65°, corriente de tubo de rayos X: 40 miliamperios, tensión: 45 kilovoltios, etapa: 0,01700° y tiempo de medición: 101,41770 segundos/etapa.

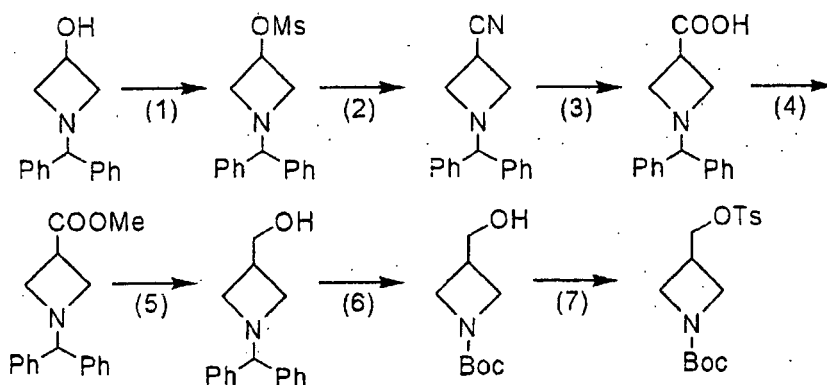
Las siguientes abreviaturas también pueden usarse para la simplificación en los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos.

Me: metilo, Et: etilo, Pr: propilo, ⁱPr: isopropilo, Bu: butilo, ⁱBu: isobutilo, ^tBu: terc-butilo, Ph: fenilo, Ac: acetilo, Boc: terc-butoxicarbonilo, THF: tetrahidrofurano, E: etanol, M: metanol, IP: isopropanol, A: acetona, H: hexano, DE: éter dietílico, AE: acetato de etilo, DIP: éter diisopropílico, AN: acetonitrilo, DMF: N,N-dimetilformamida, TEA: trietilamina, s: singlete, d: doblete, t: triplete, q: cuadruplete, quint.: quintuplete, dd: doblete de dobletes, td: triplete de dobletes, ddd: tetra dobletes, sext.: sextuplete, m: multiplete, s a: singlete ancho, d a: doblete ancho, t a: triplete ancho, c a: cuadruplete ancho, dd a: doblete de dobletes ancho, J: constante de acoplamiento.

Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1:

Preparación de 1-(terc-butoxicarbonil)-3-[(p-toluenosulfonilo)metil]azetidina:



(1) A una solución de 1-difenilmetil-3-hidroxiazetidina (1,0 g) y TEA (1,11 ml) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,72 g) en cloruro de metileno (5 ml) durante 20 minutos en refrigeración con hielo. Después de la adición, la solución de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente., y se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano a hexano/acetato de etilo = 7/3) para dar 1-difenilmetil-3-metanosulfoniloxiazetidina (1,0 g) en forma de un polvo de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 2,98 (3H, s), 3,14-3,25 (2H, m), 3,59-3,68 (2H, m), 4,40 (1H, s), 5,10 (1H, quint., J = 5,9 Hz), 7,15-7,3, 7,3-7,4 (10H, m). LC-MS, m/z; 318 (MH⁺).

(2) Una mezcla del producto anterior (0,77 g), cianuro sódico (0,18 g) y DMF (7 ml) se calentó a 70 °C durante 7 horas con agitación. A la solución de reacción se le añadió hielo-agua, y el sólido precipitado se filtró a presión reducida, se lavó con agua y se secó para dar 3-ciano-1-difenilmetilazetidina (0,48 g) en forma de un polvo de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 3,2-3,33 (3H, m), 3,42-3,53 (2H, m), 4,36 (1H, s), 7,15-7,3, 7,3-7,45 (10H, m). LC-MS, m/z; 249 (MH⁺).

(3) Una mezcla del producto anterior (5,79 g), hidróxido sódico (2,57 g) y etanol acuoso al 50% (50 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas con agitación. Después del enfriamiento a 0 °C, la mezcla se ajustó a un pH de 3 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó secuencialmente con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar ácido 1-difenilmetilazetidín-3-carboxílico (aproximadamente 6,5 g) en forma de un sólido amorfo de color amarillo. El sólido se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna.

(4) A una solución del producto anterior (aproximadamente 6,5 g) en metanol (60 ml) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (6 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora con agitación. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución se lavó con agua, solución acuosa al 5% de bicarbonato sódico, agua y salmuera en ese orden, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar éster metílico del ácido 1-difenilmetilazetidín-3-carboxílico (4,9 g) en forma de un polvo de color pardo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 3,2-3,4, 3,4-3,5 (5H, m), 3,69 (3H, s), 4,39 (1H, s), 7,2-7,3, 7,3-7,45 (10H, m). LC-MS, m/z; 282 (MH⁺).

(5) A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,32 g) en THF anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota una solución del producto anterior (4,9 g) en THF anhidro (20 ml) a 0 °C de temperatura interna durante 15 minutos. Después de agitar durante 30 minutos a la misma temperatura, a la solución de reacción se le añadió gradualmente gota a gota una solución acuosa de tartrato de potásico y sódico saturado, y se degradó una cantidad en exceso de hidruro de litio y aluminio. El sobrenadante de THF se filtró, el producto insoluble se lavó con THF, después el THF combinado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 97/3) para dar 1-difenilmetil-3-azetidín-metanol (3,56 g) en forma de un aceite de color amarillo. El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna.

(6) A una solución del producto anterior (3,74 g) en etanol (70 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (1,1 g), y la mezcla se hidrogenó a 50 °C a presión normal. Después de la absorción de una cantidad teórica de hidrógeno, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores. Al filtrado se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,56 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 96/4) para dar 1-(terc-butoxicarbonil)-3-azetidín-metanol (2,66 g) en forma de un aceite de color blanco.

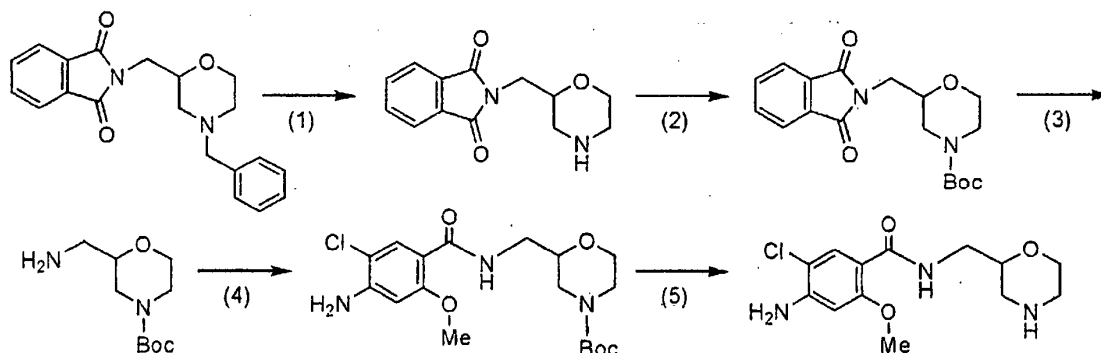
¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,44 (9H, s), 1,7 (1H, s a), 2,70 (1H, m), 3,69 (2H, dd, J = 5,1, 8,6 Hz), 3,78 (2H, t a, J = 5,1 Hz), 3,99 (2H, dd, J = 8,6, 8,6 Hz). LC-MS, m/z; 188 (MH⁺).

(7) Una mezcla del producto anterior (2,66 g), cloruro de p-toluenosulfonilo (2,40 g), TEA (2,98 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,17 g) y cloruro de metileno (27 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y al residuo se le añadió acetato de etilo. Después, la mezcla se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa al 30% de bicarbonato sódico, una solución acuosa al 30% de ácido cítrico, agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (3,99 g) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,42 (9H, s), 2,46 (3H, s), 2,85 (1H, m), 3,59 (2H, dd a, J = 5,3, 8,7 Hz), 3,96 (2H, dd, J = 8,7, 8,7 Hz), 4,14 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz). LC-MS, m/z; 242.

Ejemplo de Referencia 2:

Preparación de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida:



(1) A una suspensión de N-[(4-bencil-2-morfolinil)metil]ftalimida (S. Kato, y col., J. Med. Chem., (1990) 33, 1406-1413) (2,0 g) en ácido clorhídrico 3 N (48 ml), agua (10 ml) y etanol (15 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,3 g), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente en 4 kgf/cm² durante 18 horas. Después de afirmar la desaparición de un material de partida, la solución de reacción se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores, y el filtrado se hizo alcalino mediante la adición de una cantidad en exceso de polvo de carbonato potásico. Después, el filtrado se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío para dar N-(2-morfolinilmetil)ftalimida (1,45 g) en forma de un sólido.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 2,66 (1H, dd, J = 9,5, 12,1 Hz), 2,77 (1H, d a, J = 12,3 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 3,3, 14,1 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 2,0, 12,5 Hz), 3,52 (1H, td, J = 2,9, 13,9 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 3,9, 16,8 Hz), 3,73-3,88 (4H, m), 7,68-7,78 (2H, m), 7,82-7,92 (2H, m). LC-MS, m/z; 247 (MH⁺).

(2) A una solución del producto anterior (1,0 g) y TEA (0,41 g) en metanol (10 ml) se le añadió gradualmente una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (0,98 g) en metanol (5 ml), y después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara. El residuo se disolvió en cloroformo, después se lavó secuencialmente con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar N-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-morfolinil]metil]ftalimida (1,4 g) en forma de un polvo de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,46 (9H, s), 2,75 (1H, similar a d a), 3,0 (1H, similar a t a), 3,45 (1H, m), 3,6-4,1 (6H, m), 7,7-7,85 (2H, m), 7,85-8,0 (2H, m). LC-MS, m/z; 247.

(3) Una solución del producto anterior (1,4 g) e hidrazina monohidrato (0,18 g) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío, y al residuo se le añadió una solución acuosa al 30% de ácido cítrico. Después, el producto insoluble se retiró por filtración a presión reducida. El filtrado se lavó con cloroformo, se ajustó a pH 10 mediante una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró al vacío para dar 2-aminometil-4-(terc-butoxicarbonil)morfolina (0,34 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

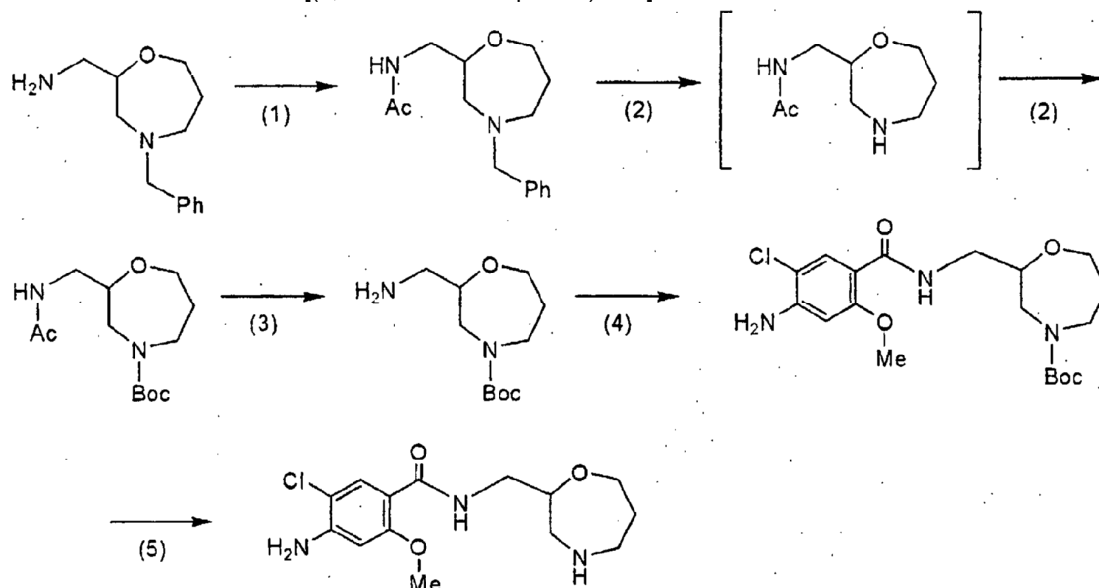
¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,46 (9H, s), 1,8 (2H, s a), 2,55-2,85 (3H, m), 2,93 (1H, similar a d a), 3,37 (1H, m), 3,53 (1H, td, J = 2,8, 14,4 Hz), 3,7-3,95 (3H, m). LC-MS, m/z; 217 (MH⁺), 117.

(4) A una suspensión de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (0,32 g) y N,N'-carbonildiimidazol (0,30 g) en THF (10 ml) se le añadió una solución del producto anterior (0,34 g) en THF (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se concentró al vacío. El producto insoluble precipitado se filtró al vacío, después se lavó con agua y se secó para dar 4-amino-N-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida (0,5 g) en forma de un polvo de color blanco. LC-MS, m/z; 400 (MH⁺), 300.

(5) A una solución del producto anterior (8,0 g) en etanol (40 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró al vacío y se ajustó a pH 10 mediante una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico en refrigeración con hielo y después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (6,0 g) en forma de un polvo de color blanco. LC-MS, m/z; 300 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 3:

Preparación de 4-amino-5-cloro-N-[(1,4-hexahidroxazepin-2-il)metil]-2-metoxibenzamida:



(1) A una solución mixta de 2-aminometil-4-bencil-1,4-hexahidroxazepina (H. Harada, y col., Chem. Pharm. Bull., (1995) 43, 1364-1378) (1,75 g) y bicarbonato sódico (2,0 g) en cloruro de metileno (10 ml) y agua (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,73 ml) a 0 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 95/5) para dar 2-acetilaminometil-4-bencil-1,4-hexahidroxazepina (1,66 g) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,75-2,0 (2H, m), 1,94 (3H, s), 2,44 (1H, dd, J = 5,9, 13,6 Hz), 2,55-2,8 (3H, m), 3,0 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,64 (2H, similar a dd), 3,65-3,85 (2H, m), 3,9 (1H, m), 5,75 (1H, s a), 7,2-7,45 (5H, m). LC-MS, m/z; 263 (MH⁺).

(2) A una solución mixta del producto anterior (1,66 g) en etanol (20 ml) y ácido acético (3 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,5 g), y la mezcla se hidrogenó a 50 °C a presión normal. Después de la absorción de una cantidad teórica de hidrógeno (aproximadamente 2 horas), la solución de reacción se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores. Al filtrado se le añadieron TEA (5 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,60 g), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara. El residuo se disolvió en cloroformo, después se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar 2-acetilaminometil-4-(terc-butoxicarbonil)-1,4-hexahidroxazepina (1,68 g) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,47 (9H, s), 1,75 (1H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,9-3,7 (6H, m), 3,76 (1H, dd, J = 3,0, 14,4 Hz), 4,05 (1H, m), 5,85, 6,00 (1H, s a). LC-MS, m/z; 173.

(3) Una solución del producto anterior (1,68 g) e hidróxido sódico granulado (2,23 g) en etanol acuoso al 50% (16 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar 2-aminometil-4-(terc-butoxicarbonil)-1,4-hexahidroxazepina (1,18 g) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,47 (9H, s), 1,7-2,1 (3H, m), 2,7 (1H, m), 2,95 (1H, m), 3,3 (1H, m), 3,45 (2H, m), 3,7 (2H, m), 4,1 (1H, m). LC-MS, m/z; 231 (MH⁺), 131.

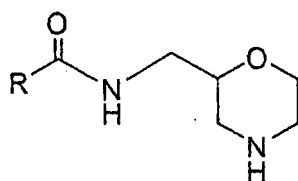
(4) Una mezcla del producto anterior (1,18 g), ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (1,03 g), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,28 g) y cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 99/1) para dar 4-amino-N-[[4-(terc-butoxicarbonil)-1,4-hexahidroxazepin-2-il]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida (1,24 g) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,45 (9H, s), 1,75-2,05 (2H, m), 3,05 (1H, m), 3,1-3,5, 3,5-4,0 (7H, m), 3,90 (3H, s), 4,1 (1H, m), 4,40 (2H, s a), 6,29 (1H, s), 8,05 (1H, similar a s a), 8,10 (1H, s). LC-MS, m/z; 414 (MH⁺), 314.

(5) En lugar de 4-amino-N-[[4-(terc-butoxicarbonil)-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida en Ejemplo de Referencia 2(5), el producto anterior se trató de forma similar al Ejemplo de Referencia 2(5) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco.

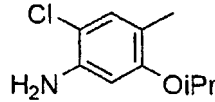
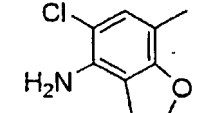
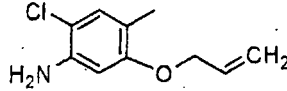
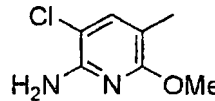
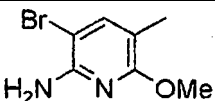
¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 1,7-1,8 (2H, m), 2,7 (1H, m), 2,75-3,0 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 3,8-4,0 (2H, m), 3,83 (3H, s), 5,94 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,05 (1H, similar a t, J = 5,2 Hz). LC-MS, m/z; 314 (MH⁺).

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 4 a 9 se prepararon de forma similar al Ejemplo de Referencia 2. Cada producto era un polvo de color blanco.



[Tabla 4]

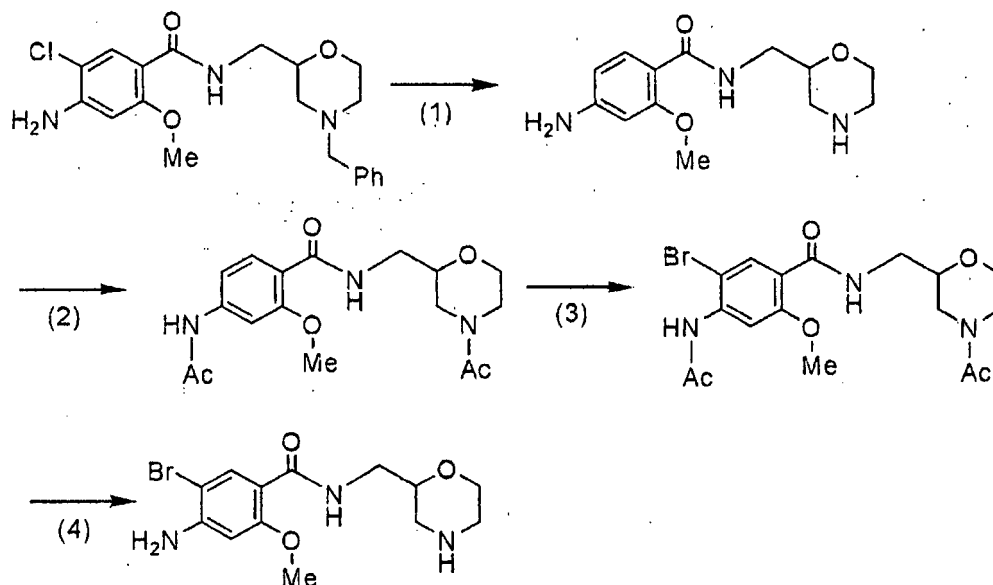
Ejemplo de Referencia	Nombre del Compuesto	R-	LC-MS, m/z
4	4-amino-5-cloro-N-(2-morfolinilmetil)-2-propoxibenzamida		328 (MH ⁺)

Ejemplo de Referencia	Nombre del Compuesto	R-	LC-MS, m/z
5	4-amino-5-cloro-2-isopropoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida		328 (MH ⁺)
6	4-amino-5-cloro-N-(2-morfolinilmetil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida		312 (MH ⁺)
7	2-aliloxi-4-amino-5-cloro-N-(2-morfolinilmetil)benzamida		326 (MH ⁺)
8	6-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)piridin-3-carboxamida		301 (MH ⁺)
9	4-amino-5-bromo-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida		346 (MH ⁺)

Ejemplo de Referencia 9 (Método Alternativo):

Preparación de 4-amino-5-bromo-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida:

5



(1) Se disolvió 4-amino-N-[(4-bencil-2-morfolinil)metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida (S. Kato, y col., J. Med. Chem., (1990) 33, 1406-1413) (45,0 g) en un disolvente mixto de etanol (650 ml), ácido acético (100 ml) y agua (50 ml), y después a la misma se le añadió paladio al 10% sobre carbono (4 g). La mezcla se hidrogenó a aproximadamente 50 °C a presión normal. Después de la absorción de una cantidad teórica de hidrógeno (aproximadamente 3 horas), la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores. El filtrado se concentró al vacío y se hizo alcalino con una solución acuosa al 30% de hidróxido potásico. Después, el polvo precipitado se filtró al vacío, se lavó con agua y se secó para dar 4-amino-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida (23,2 g). LC-MS, m/z; 266 (MH⁺).

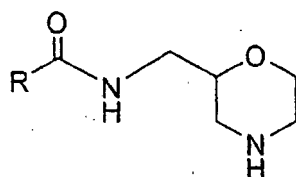
(2) A una suspensión del producto anterior (48,5 g) en metanol (400 ml) se le añadió anhídrido acético (52,8 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en agua, se hizo alcalino con una solución acuosa al 30% de hidróxido potásico en refrigeración con hielo y después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar N-[(4-acetil-2-morfolinil)metil]-4-acetilamino-2-metoxibenzamida (50,0 g) en forma de un sólido amorfo de color pardo claro. LC-MS, m/z; 350 (MH⁺).

(3) Una solución del producto anterior (50,0 g) y N-bromosuccinimida (24,4 g) en DMF (300 ml) se agitó a 70 °C

durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y después al residuo se le añadió agua. El cristal precipitado se filtró al vacío para dar N-[(4-acetil-2-morfolinil)metil]-4-acetilamino-5-bromo-2-metoxibenzamida de color blanco. El cristal se usó en la siguiente etapa sin sequedad. LC-MS, m/z; 430 (MH⁺).

(4) Al compuesto anterior se le añadió ácido clorhídrico al 10% (360 ml), y la suspensión se calentó a reflujo durante 3 horas con agitación. La solución de reacción se enfrió con hielo, después se hizo alcalina con una solución acuosa al 30% de hidróxido potásico y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (25,0 g) en forma de un polvo de color blanco.

Los siguientes compuestos de Ejemplos de Referencia 10 a 11 se prepararon de forma similar al Ejemplo de Referencia 9 (Método Alternativo). Cada producto era un polvo de color blanco.

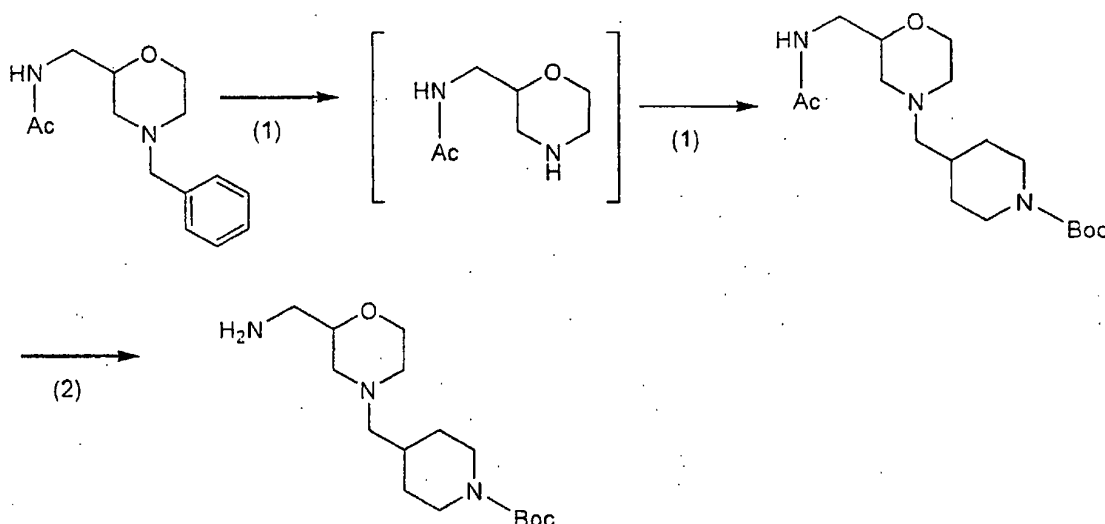


[Tabla 5]

Ejemplo de Referencia	Nombre del Compuesto	R-	LC-MS, m/z
10	6-amino-5-bromo-2-metoxi-N-(2-morfolinil-metil)piridin-3-carboxamida		347 (MH ⁺)
11	4-amino-5-bromo-2-etoxi-N-(2-morfolinil-metil)benzamida		360 (MH ⁺)

Ejemplo de Referencia 12:

Preparación de 2-aminometil-4-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinilmetil]morfolina:



(1) A una solución de 2-acetilaminometil-4-bencilmorfolina (S. Kato, y col., J. Med. Chem., (1990) 33, 1406-1413) (56,2 g) en etanol (800 ml), ácido acético (80 ml) y agua (20 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (6 g), y la mezcla se hidrogenó a aproximadamente 50 °C a presión normal. Después de la absorción de una cantidad teórica de hidrógeno, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores. El filtrado se retiró al vacío. Al residuo oleoso incoloro que contenía 2-acetilaminometilmorfolina se le añadieron 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(p-toluenosulfonyloxi)metil]piperidina (83,7 g), carbonato potásico anhidro (156,6 g), yoduro potásico (5 g) y acetonitrilo (1500 ml), y la mezcla se calentó a

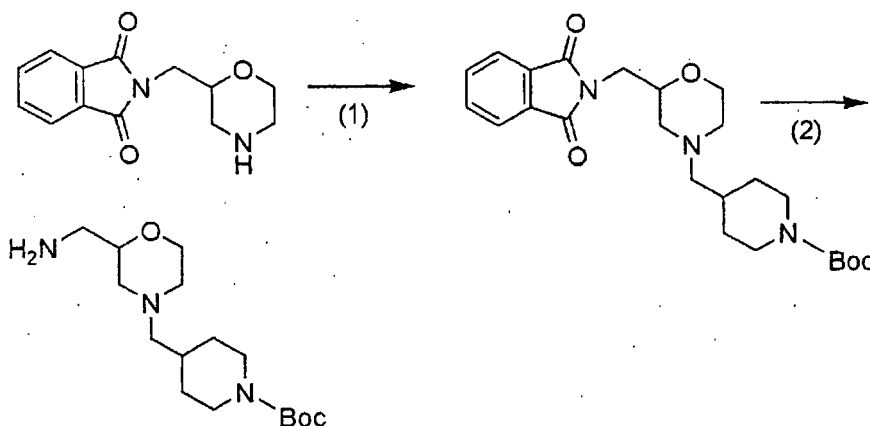
reflujo con agitación durante 1 día. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo con respecto a acetato de etilo/metanol = 9/1) para dar 2-acetilaminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]morfolina (58,5 g) en forma de un aceite de color beige. LC-MS, m/z; 356 (MH⁺).

(2) A una solución del producto anterior (46,8 g) en etanol (300 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido potásico (hidróxido potásico (73,3 g)/agua (500 ml)), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante 62 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución se lavó con agua, después con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (39,3 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 0,95-1,25 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,5-1,8 (5H, m), 2,0-2,2 (3H, m), 2,6-2,8 (6H, m), 3,45 (1H, m), 3,65 (1H, td, J = 2,4, 13,7 Hz), 3,86 (1H, similar a d, J = 9,7 Hz), 4,07 (2H, d a). LC-MS, m/z; 314 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 12 (Método Alternativo 1):

Preparación de 2-aminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]morfolina:



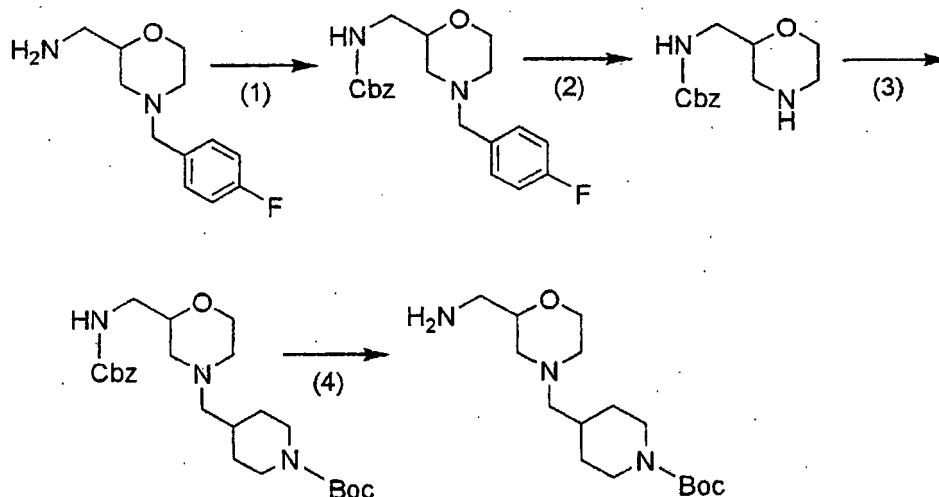
(1) Una mezcla de N-(2-morfolinilmetil)ftalimida (Ejemplo de Referencia 2(2)) (1,5 g), 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(p-toluenosulfonilo)metil]piperidina (2,15 g), carbonato potásico anhidro (2,52 g), yoduro potásico (0,91 g) y acetonitrilo (35 ml) se calentó a reflujo con agitación durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua, después con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]ftalimida (1,75 g) en forma de un sólido de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 0,9-1,15 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,5-1,8 (3H, m), 1,98 (1H, t, J = 10,1 Hz), 2,16 (3H, similar a d, J = 6,8 Hz), 2,5-2,85 (4H, m), 3,5-3,8 (2H, m), 3,8-4,9 (3H, m), 4,1 (2H, s a), 7,6-7,8 (2H, m), 7,8-7,9 (2H, m). LC-MS, m/z; 444 (MH⁺).

(2) En lugar de N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-2-morfolinil)metil]ftalimida en Ejemplo de Referencia 2(3), el producto anterior se trató de forma similar al Ejemplo de Referencia 2(3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo de Referencia 12 (Método Alternativo 2):

Preparación de 2-aminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]morfolina:



5

(1) A una mezcla de una solución de 2-aminometil-4-(4-fluorobencil)morfolina (S. Kato, y col., J. Med. Chem., (1991) 34, 616-624) (22,9 g) en cloroformo (200 ml) y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloroformiato de bencilo (18,7 g) en cloroformo (20 ml) en refrigeración con hielo con agitación vigorosa. Después de la finalización de la adición, la temperatura interna de la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 2 horas más. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar 2-benciloxycarbonilaminometil-4-(4-fluorobencil)morfolina (34,0 g) en forma de un sólido amorfo de color pardo claro. LC-MS, m/z; 359 (MH⁺).

10

(2) A una solución del producto anterior (65,1 g) en cloruro de metileno (500 ml) se le añadió cloroformiato de α -cloroetil al 98% (3,4 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se disolvió en metanol (500 ml), y después se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró de nuevo al vacío. El residuo se disolvió en hielo agua, y la solución enfriada con hielo se lavó tres veces con acetato de etilo, se hizo alcalina con una solución acuosa al 30% de hidróxido potásico, y después se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar 2-benciloxycarbonilaminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]morfolina (43,6 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna. LC-MS, m/z; 251 (MH⁺).

15

20

(3) Una mezcla del producto anterior (43,6 g), 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]piperidina (64,4 g), carbonato potásico anhidro (48,2 g), yoduro potásico (2 g) y acetonitrilo (500 ml) se calentó a reflujo con agitación durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en cloroformo. La solución se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/1 a acetato de etilo) para dar 2-benciloxycarbonilaminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]morfolina (45,7 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS, m/z; 448 (MH⁺).

25

30

(4) A una solución del producto anterior (5,0 g) en etanol (100 ml) se le añadió paladio acuoso al 10% sobre carbono (1,5 g), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a presión normal. Después de la absorción de una cantidad teórica de hidrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores, y el filtrado se secó a presión reducida para que se solidificara. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (aproximadamente 3,8 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS, m/z; 314 (MH⁺).

35

40

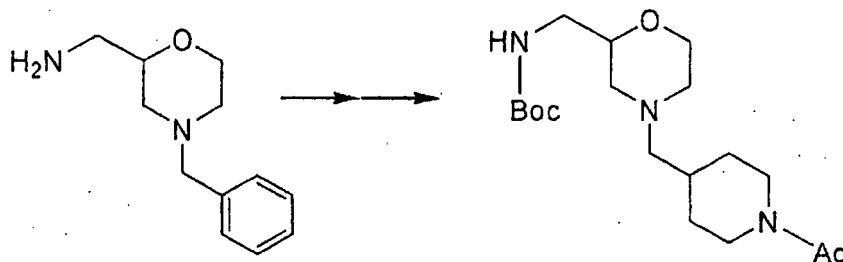
Los compuestos ópticamente activos (T. Morie, y col., Heterocycles, (1994) 38, 1033-1040) se trataron como materiales de partida de forma similar al Ejemplo de Referencia 12 (Método Alternativo 2) para dar los siguientes compuestos de Ejemplos de Referencia 13 a 14. Cada producto era un aceite de color amarillo pálido.

[Tabla 6]

Ejemplo de Referencia	Nombre del Compuesto	LC-MS, m/z
13	(S)-2-aminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]-metil]morfolina	314 (MH ⁺)
14	(R)-2-aminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]-metil]morfolina	314 (MH ⁺)

Ejemplo de Referencia 15:

- 5 Preparación de 4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-(terc-butoxicarbonil)aminometil-morfolina:



10 (1) A una solución de 2-aminometil-4-bencilmorfolina (S. Kato, y col., J. Med. Chem., (1990) 33, 1406-1413) (1,0 g) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,08 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1) para dar 4-bencil-2-(terc-butoxicarbonil)aminometilmorfolina (1,4 g) en forma de un aceite de color amarillo.

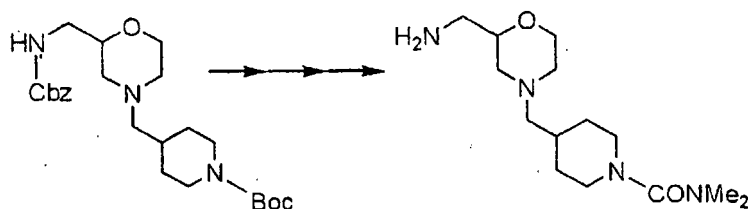
15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,42 (9H, s), 1,90 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,15 (1H, td, J = 3,4, 14,7 Hz), 2,68 (2H, dd, J = 11,3, 33,3 Hz), 3,05 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,49 (2H, s), 3,5-3,7 (2H, m), 3,83 (1H, m), 4,86 (1H, s a), 7,2-7,35 (5H, m). LC-MS, m/z; 307 (MH⁺).

20 (2) A una solución del producto anterior (1,4 g) en etanol (15 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (0,3 g), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a presión normal. Después de la absorción de una cantidad teórica de hidrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores, y el filtrado se secó a presión reducida para que se solidificara. Al residuo que contenía 2-(terc-butoxicarbonil)aminometilmorfolina se le añadieron 1-acetil-4-(p-toluenosulfonilo)metilpiperidina (1,71 g), carbonato potásico anhidro (1,89 g), yoduro sódico (0,68 g) y acetonitrilo (30 ml), y la mezcla se calentó a reflujo con agitación durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1) para dar el compuesto del título (1,43 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 0,95-1,15 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,52-1,9 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,16 (3H, similar a d, J = 6,8 Hz), 2,45-2,75 (3H, m), 2,95-3,13 (2H, m), 3,3 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 3,82 (2H, similar a t, J = 12,1 Hz), 4,59 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 4,88 (1H, s a). LC-MS, m/z; 356 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 16:

- 35 Preparación de 2-aminometil-4-[(1-dimetilcarbamoil)-4-piperidinil]metil]morfolina:



40 (1) A una solución de 2-benciloxycarbonylamino-4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]morfolina (Ejemplo de Referencia 12 (Método Alternativo 2) (3)) (25,0 g) en metanol (50 ml) se le añadió ácido clorhídrico 6 N (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La temperatura interna de la solución de reacción se ajustó a 0 °C o inferior, y después la solución de reacción se hizo alcalina con hidróxido sódico granulado y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con una pequeña cantidad de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío para dar 2-benciloxycarbonylamino-4-[(1-dimetilcarbamoil)-4-piperidinil]metil]morfolina.

piperidinilmetil)morfolina (18,6 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,0-1,2 (2H, m), 1,5-1,8 (5H, m), 2,0-2,2 (3H, m), 2,5-2,75 (4H, m), 3,0-3,25 (3H, m), 3,35 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 3,73 (1H, similar a d), 5,1 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,25-7,9 (5H, m). LC-MS, m/z; 348 (MH^+).

5 (2) A una solución del producto anterior (5,0 g) y TEA (3,0 ml) en cloruro de metileno (75 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamoilo (1,6 ml) en refrigeración con hielo. Después de la adición, la temperatura interna de la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante una noche. La solución de reacción se lavó con agua dos veces y se lavó secuencialmente con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 40/1) para dar 2-benciloxicarbonilaminometil-4-[(1-dimetilcarbamoilo-4-piperidinil)metil]morfolina (4,1 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,0-1,25 (2H, m), 1,65-1,9 (4H, m), 2,0-2,25 (3H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 2,81 (6H, s), 3,15 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,5-3,8 (4H, m), 3,83 (1H, similar a d, $J = 9,7$ Hz), 5,1 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,25-7,5 (5H, m). LC-MS, m/z; 419 (MH^+).

15 (3) A una solución del producto anterior (10,7 g) en etanol (100 ml) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (2,0 g), y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente en 4 kgf/cm^2 . Después de la absorción de una cantidad teórica de hidrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite® para retirar los catalizadores, y el filtrado se secó a presión reducida para que se solidificara. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (aproximadamente 7,3 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,0-1,25 (2H, m), 1,55-1,7 (3H, m), 1,91 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 2,19 (3H, similar a d, $J = 6,8$ Hz), 2,55-2,7 (5H, m), 2,81 (6H, s), 2,85-3,15 (3H, m), 3,52 (2H, s a), 3,5-4,0 (3H, m). LC-MS, m/z; 285 (MH^+).

25 Un compuesto ópticamente activo (S)-2-benciloxicarbonilaminometil-4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil]metil]morfolina (un intermedio sintético del Ejemplo de Referencia 13) se trató como un material de partida de forma similar al Ejemplo de Referencia 16 para dar un compuesto del Ejemplo de Referencia 17. El material de partida se preparó con referencia a los métodos descritos en (1) a (3) del Ejemplo de Referencia 12 (Método Alternativo 2).

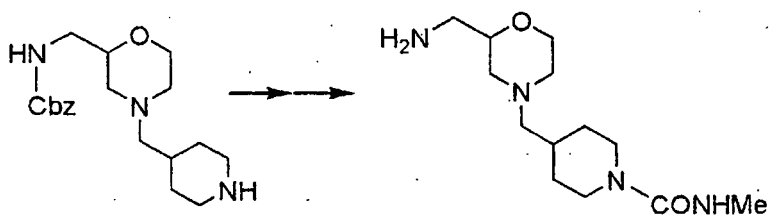
30

[Tabla 7]

Ejemplo de Referencia	Nombre del Compuesto	Forma	LC-MS, m/z
17	(S)-2-aminometil-4-[(1-dimetilcarbamoilo-4-piperidinil)metil]morfolina	aceite de color amarillo pálido	285 (MH^+)

Ejemplo de Referencia 18:

35 Preparación de 2-aminometil-4-[(1-metilcarbamoilo-4-piperidinil)metil]morfolina:



40 (1) A una solución de cloroformiato de triclorometilo (0,35 ml) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió gota a gota 2-benciloxicarbonilaminometil-4-(4-piperidinilmetil)morfolina (Ejemplo de Referencia 16(1)) (2,0 g) en cloruro de metileno (20 ml) durante 20 minutos en refrigeración con hielo. La temperatura interna de la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y después se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se enfrió de nuevo con hielo, y después a la misma se le añadieron gota a gota una solución 2 N de metilamina en THF (11,6 ml) y una solución de TEA (3,2 ml) en cloruro de metileno (10 ml) durante 15 minutos. Después de la finalización de la adición, la temperatura interna de la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante una noche, y después se lavó con agua y después con salmuera. Después, la solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1) para dar 2-benciloxicarbonilaminometil-4-[(1-metilcarbamoilo-4-piperidinil)metil]morfolina (2,3 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

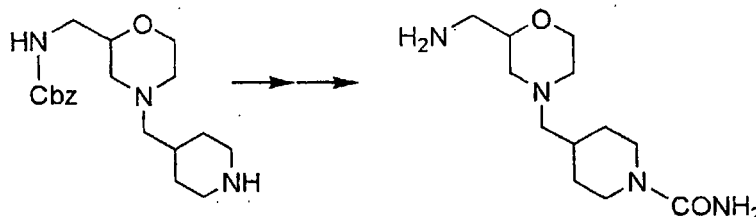
50 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,0-1,2 (2H, m), 1,55-1,8 (4H, m), 2,0-2,2 (3H, m), 2,55-2,8 (4H, m), 2,81 (3H, similar a d, $J = 4,3$ Hz), 3,15 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 3,25-4,0 (3H, m), 4,4 (1H, similar a d), 5,10 (2H, s), 5,1 (1H, m), 7,25-7,4 (5H, m). LC-MS, m/z; 405 (MH^+).

(2) En lugar de 2-benciloxicarbonilaminometil-4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]morfolina del Ejemplo de Referencia 16(3), el producto anterior se trató de forma similar al Ejemplo de Referencia 16(3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,1-1,3 (2H, m), 1,94 (2H, t a, J = 14,6 Hz), 2,16 (1H, s a), 2,77 (3H, s), 2,7-2,9 (2H, m), 2,9-3,3 (10H, m), 3,7 (1H, m), 3,99 (2H, d a, J = 13,0 Hz), 4,10 (1H, d a, J = 11,5 Hz), 4,31 (1H, t a, J = 12,2 Hz), 4,49 (1H, s a). LC-MS, m/z; 271 (MH⁺).

Ejemplo de Referencia 19:

10 Preparación de 2-aminometil-4-[(1-carbamoil-4-piperidinil)metil]morfolina:



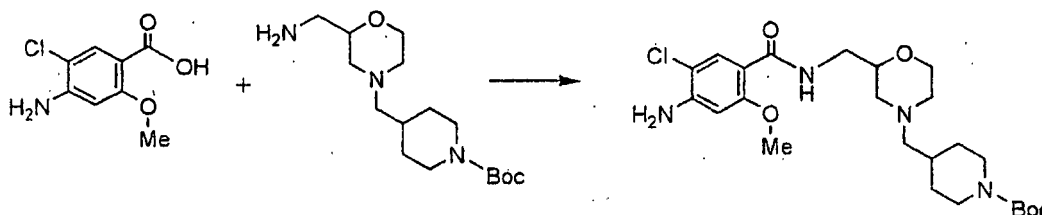
(1) A una solución de 2-benciloxicarbonilaminometil-4-(4-piperidinilmetil)morfolina (Ejemplo de Referencia 16(1)) (1,0 g) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió isocianato de trimetilsililo (0,40 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1) para dar 2-benciloxicarbonilaminometil-4-[(1-carbamoil-4-piperidinil)metil]morfolina (0,75 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,12 (2H, ddd, J = 3,9, 16,1, 40,2 Hz), 1,55-1,8 (4H, m), 2,05-2,2 (3H, m), 2,62 (1H, dd, J = 10,9, 35,5 Hz), 2,80 (2H, t, J = 12,2 Hz), 3,15 (1H, m), 3,4 (1H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 3,83 (1H, similar a d, J = 11,4 Hz), 3,92 (2H, d a, J = 12,1 Hz), 4,45 (2H, s), 5,11 (2H, s), 5,15 (1H, m), 7,25-7,4 (5H, m). LC-MS, m/z; 391 (MH⁺).

(2) En lugar de 2-benciloxicarbonilaminometil-4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]morfolina del Ejemplo de Referencia 16(3), el producto anterior se trató de forma similar al Ejemplo de Referencia 16(3) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. LC-MS, m/z; 257 (MH⁺).

Ejemplo 1:

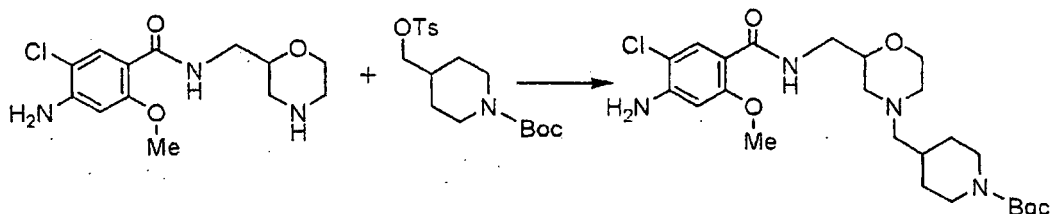
Preparación de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida:



A una suspensión de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (27,6 g) en cloroformo (200 ml) se le añadió gota a gota TEA (16,6 g) a temperatura ambiente con agitación. La temperatura interna de la solución de reacción se enfrió con hielo, y después a la misma se le añadió lentamente gota a gota cloroformiato de etilo (16,3 g) de manera que la temperatura interna no se eleve por encima de 5 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a temperatura interna de 0 °C a 5 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió lentamente gota a gota una solución de 2-aminometil-4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]morfolina (Ejemplo de Referencia 12) (42,9 g) en cloroformo (50 ml) de manera que la temperatura interna no se eleve por encima de 5 °C, y después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó durante una noche sin un baño de hielo. La solución de reacción se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa al 5% de hidróxido potásico, agua, una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (32,4 g) en forma de un sólido amorfo. ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,8-1,0 (2H, c a, J = 11,6 Hz), 1,38 (9H, s), 1,65 (2H, d a, J = 11,3 Hz), 1,74 (1H, t, J = 10,6 Hz), 1,95 (1H, m), 2,10 (2H, d, J = 7,7 Hz), 2,55-2,8 (4H, m), 3,2-3,6 (5H, m), 3,83 (3H, s), 3,75-4,0 (3H, m), 5,96 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,97

(1H, t a, J = 5,6 Hz). LC-MS, m/z; 497 (MH⁺).

Ejemplo 1 (Método Alternativo):



5

Una mezcla de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida (Ejemplo de Referencia 2) (16,2 g), 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]piperidina (28,5 g), carbonato potásico anhidro (22,4 g), yoduro sódico (12,2 g) y acetonitrilo (220 ml) se calentó a reflujo durante una noche con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (27,0 g) en forma de un sólido amorfo.

10

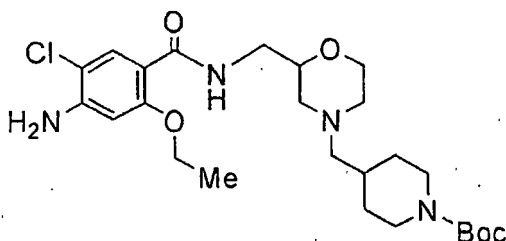
15 Los compuestos ópticamente activos (Ejemplo de Referencia 13, Ejemplo de Referencia 14) se trataron como materiales de partida de forma similar al Ejemplo 1 para dar los siguientes compuestos del Ejemplo 2 a 3.

[Tabla 8]

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Forma	LC-MS, m/z
2	(S)-4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida	sólido amorfo	497 (MH ⁺)
3	(R)-4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida	sólido amorfo	497 (MH ⁺)

20 Ejemplo 4:

Preparación de 1,5 fumarato de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida:



25

En lugar de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico del Ejemplo 1, se trató ácido 4-amino-5-cloro-2-etoxibenzoico de forma similar al Ejemplo 1 para dar un sólido amorfo que se trató secuencialmente con ácido fumárico para dar el compuesto del título en forma de un polvo. Punto de fusión 167-169 °C (recristalizado en E/DE)

30

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,8-1,0 (2H, c a, J = 10,4 Hz), 1,3-1,5 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,65 (2H, d a, J = 10,6 Hz), 1,81 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,02 (1H, similar a t, J = 10,6 Hz), 2,13 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,5-2,75 (4H, m), 3,2 (1H, m), 3,35-3,6 (3H, m), 3,80 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,89 (2H, similar a d, J = 12,1 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,93 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,61 (3H, s), 7,70 (1H, s), 8,06 (1H, similar a t, J = 4,8 Hz). LC-MS, m/z; 511 (MH⁺).

35

Los compuestos ópticamente activos (Ejemplo de Referencia 13, Ejemplo de Referencia 14) se trataron como materiales de partida de forma similar al Ejemplo 4 para dar los siguientes compuestos de los Ejemplos 5 a 6.

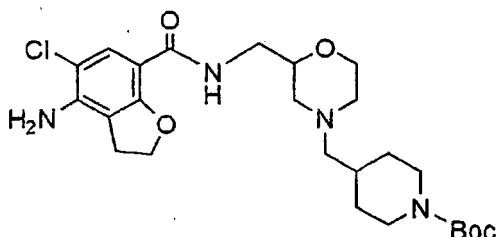
[Tabla 9]

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Forma	LC-MS, m/z
5	(S)-4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida	sólido amorfo	511 (MH ⁺)

Ejemplo	Nombre del Compuesto	Forma	LC-MS, m/z
6	(R)-4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida	sólido amorfo	511 (MH ⁺)

Ejemplo 7:

Preparación de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida:



En lugar de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico del Ejemplo 1, se trató ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxílico de forma similar al Ejemplo 1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 0,92-1,13 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,5-1,8 (4H, m), 1,87 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,05-2,2 (3H, m), 2,55-2,85 (4H, m), 3,06 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,35 (1H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,87 (1H, d a, J = 9,7 Hz), 3,95-4,2 (2H, d a), 4,2 (1H, m), 4,78 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, t a, J = 5,9 Hz), 7,86 (1H, s). LC-MS, m/z; 509 (MH⁺).

Ejemplo 7 (Método Alternativo):

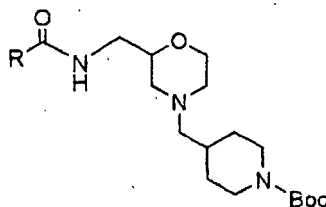
En lugar de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida del Ejemplo 1 (Método Alternativo), se trató 4-amino-5-cloro-N-(2-morfolinilmetil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida (Ejemplo de Referencia 6) de forma similar al Ejemplo 1 (Método Alternativo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

Los compuestos ópticamente activos (Ejemplo de Referencia 13, Ejemplo de Referencia 14) se trataron como materiales de partida de forma similar al Ejemplo 7 para dar los siguientes compuestos de los Ejemplos 8 a 9.

[Tabla 10]

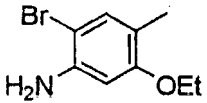
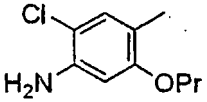
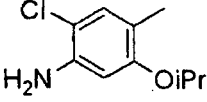
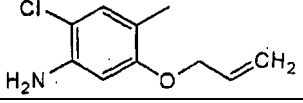
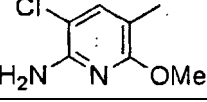
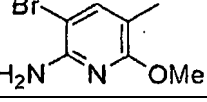
Ejemplo	Nombre del Compuesto	Forma	LC-MS, m/z
8	(S)-4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida	sólido amorfo	509 (MH ⁺)
9	(R)-4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida	sólido amorfo	509 (MH ⁺)

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 10 y 12 a 17 se prepararon de forma similar al Ejemplo 1 y Ejemplo 1 (Método Alternativo). Cada producto era un sólido amorfo.



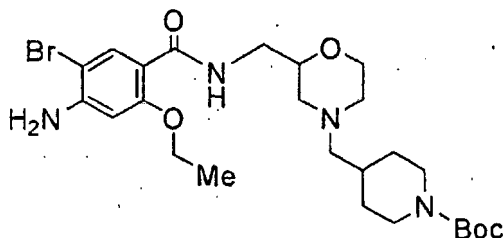
[Tabla 11]

Ejemplo	Nombre del Compuesto	R-	LC-MS, m/z
10	4-amino-5-bromo-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida		543 (MH ⁺)

Ejemplo	Nombre del Compuesto	R-	LC-MS, m/z
12	(S)-4-amino-5-bromo-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida		557 (MH ⁺)
13	4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-propoxibenzamida		525 (MH ⁺)
14	4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-isopropoxibenzamida		525 (MH ⁺)
15	2-aliloxi-4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-clorobenzamida		523 (MH ⁺)
16	6-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxipiridin-3-carboxamida		498 (MH ⁺)
17	6-amino-5-bromo-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxipiridin-3-carboxamida		544 (MH ⁺)

Ejemplo 11:

Preparación de 1,5 fumarato de 4-amino-5-bromo-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida:

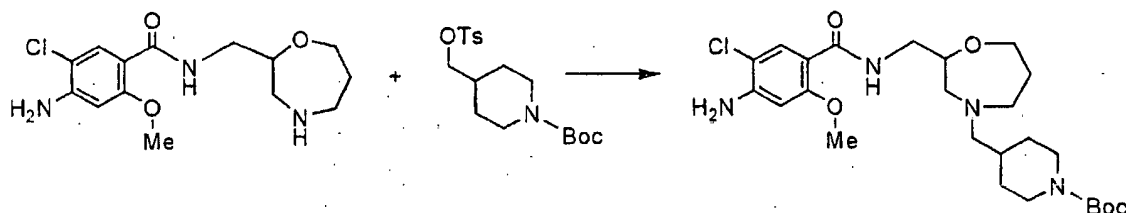


En lugar de ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico del Ejemplo 1, se trató ácido 4-amino-5-bromo-2-etoxibenzoico de forma similar al Ejemplo 1 para dar un sólido amorfo que se trató secuencialmente con ácido fumárico para dar el compuesto del título en forma de un polvo. Punto de fusión 171-172 °C (recristalizado en E)

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,8-1,0 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65 (3H, d a, J = 10,8 Hz), 1,81 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,01 (1H, t a), 2,12 (2H, similar a d, J = 6,4 Hz), 2,70 (4H, dd, J = 11,4, 29,3 Hz), 3,2 (1H, m), 3,4-3,6 (3H, m), 3,80 (1H, d, J = 10,6 Hz), 3,89 (2H, d a, J = 12,3 Hz), 4,06 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,87 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,61 (3H, s), 7,85 (1H, s), 8,04 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 557 (MH⁺).

Ejemplo 18:

Preparación de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-1,4-hexahidroxazepin-2-il]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida:

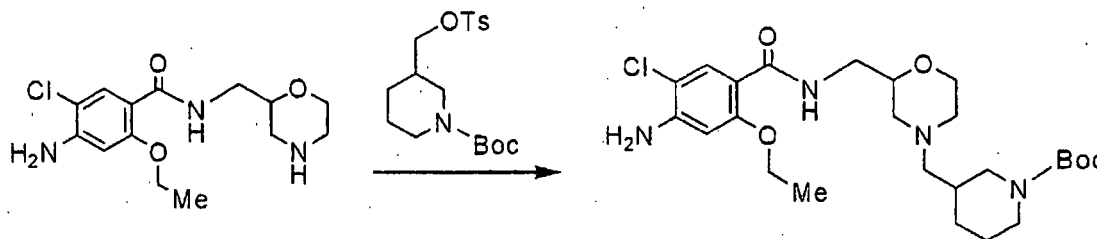


En lugar de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida del Ejemplo 1 (Método Alternativo), se trató 4-amino-5-cloro-N-[(1,4-hexahidroxazepin-2-il)metil]-2-metoxibenzamida (Ejemplo de Referencia 3) de forma similar al Ejemplo 1 (Método Alternativo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 0,95-1,1 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,5-2,0 (5H, m), 2,32 (2H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,45 (1H, m), 2,55-2,85 (5H, m), 3,15 (1H, m), 3,65-3,8 (3H, m), 3,89 (3H, s), 3,9 (1H, m), 4,0-4,15 (2H, m), 4,37 (2H, s), 6,29 (1H, s), 8,04 (1H, similar a t a), 8,10 (1H, s). LC-MS, m/z; 511 (MH^+), 411.

Ejemplo 19:

- 10 Preparación de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-3-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida:

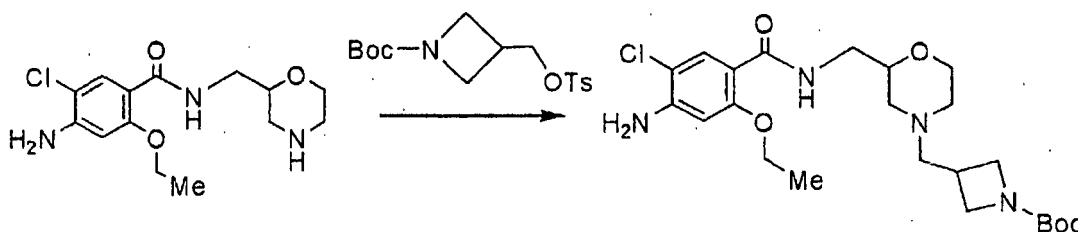


- 15 En lugar de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]piperidina del Ejemplo 1 (Método Alternativo), se trató 1-(terc-butoxicarbonil)-3-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]piperidina de forma similar al Ejemplo 1 (Método Alternativo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo.

- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,1 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,50 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,5-2,2 (8H, m), 2,6-2,8 (4H, m), 3,35 (1H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,8-4,0 (3H, m), 4,08 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 4,35 (2H, s), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,22 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 511 (NH^+).

Ejemplo 20:

- 25 Preparación de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-3-azetidil)metil]-2-morfolinil]-metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida:

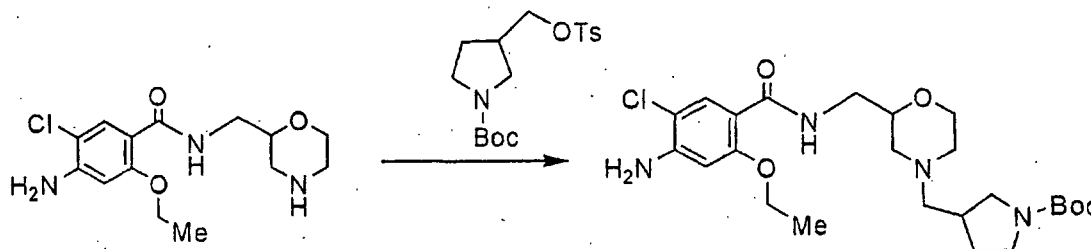


- 30 En lugar de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]piperidina del Ejemplo 1 (Método Alternativo), se trató 1-(terc-butoxicarbonil)-3-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]azetidina (Ejemplo de Referencia 1) de forma similar al Ejemplo 1 (Método Alternativo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo.

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,43 (9H, s), 1,50 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,97 (1H, t a, $J = 10,5$ Hz), 2,17 (1H, td, $J = 3,3, 11,2$ Hz), 2,5-2,65, 2,65-2,8 (5H, m), 3,2-3,4 (2H, m), 3,5-3,75 (6H, m), 3,87 (1H, m), 4,09 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 4,35 (2H, s), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,21 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 314.

35 Ejemplo 21

Preparación de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-3-pirrolidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida:

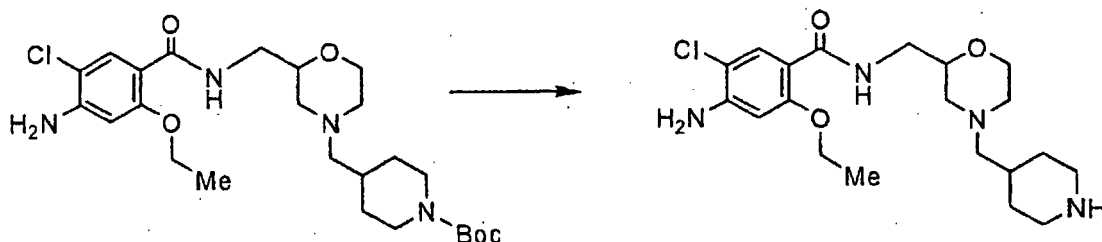


En lugar de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]piperidina del Ejemplo 1 (Método Alternativo), se trató 1-(terc-butoxicarbonil)-3-[(p-toluenosulfoniloxi)metil]pirrolidina de forma similar al Ejemplo 1 (Método Alternativo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,46 (9H, s), 1,50 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,8-2,0 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,2-2,45 (3H, m), 2,65-2,8 (2H, m), 3,0 (1H, m), 3,1-3,55 (5H, m), 3,67 (3H, s a), 3,86 (1H, d a, $J = 10,3$ Hz), 4,09 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 4,34 (2H, s), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,21 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 497 (MH^+), 397.

Ejemplo 22:

- 10 Preparación de 2 fumarato de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida:

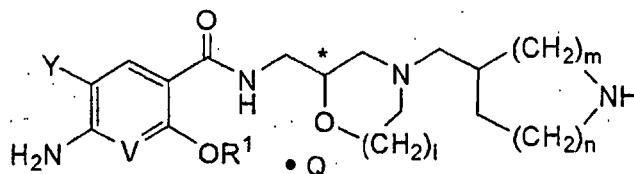


- 15 A una solución de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida (Ejemplo 4) (43,0 g) en metanol (20 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 N (100 ml) en refrigeración con hielo, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se hace alcalina añadiendo hidróxido sódico granulado en refrigeración con hielo, y después se diluyó con hielo agua. El sólido precipitado se filtró al vacío, se lavó con agua, y después se secó para dar una base del compuesto del título (35,6 g). El sólido se trató con ácido fumárico para dar el compuesto del título en forma de un sólido. Punto de fusión
- 20 138-140 °C (recristalizado en E) ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm); 1,23 (2H, c a, $J = 11,7$ Hz), 1,41 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,7-1,95 (4H, d a), 2,01 (1H, t a, $J = 9,8$ Hz), 2,13 (2H, d a, $J = 6,2$ Hz), 2,65 (1H, similar a d, $J = 11,2$ Hz), 2,78 (3H, c a, $J = 10,8$ Hz), 3,23 (3H, d a, $J = 12,3$ Hz), 3,35-3,65 (3H, m), 3,81 (1H, b d, $J = 11,2$ Hz), 4,07 (2H, c, $J = 6,9$ Hz), 5,96 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,54 (4H, s), 7,71 (1H, s), 8,08 (1H, similar a t, $J = 4,7$ Hz). LC-MS, m/z; 411 (MH^+).

25 Ejemplos 23-42:

En lugar de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida del Ejemplo 22, los compuestos amida correspondientes se trataron de forma similar al Ejemplo 22 para dar los siguientes compuestos de los Ejemplos 23-42 en forma de un polvo o un sólido amorfo.

30



[Tabla 12]

Ejemplo	V	*1)	R ¹	Y	l	m	n	Q	LC-MS m/z (MH^+)
23	CH	RS	Me	Cl	1	2	1	2F ^{2j}	397/
24	CH	S	Me	Cl	1	2	1	-	397
25	CH	R	Me	Cl	1	2	1	-	397
26	CH	S	Et	Cl	1	2	1	-	411
27	CH	R	Et	Cl	1	2	1	-	411
28	C-	RS	-CH ₂ -CH ₂	Cl	1	2	1	-	409
29	C-	S	-CH ₂ -CH ₂	Cl	1	2	1	-	409
30	C-	R	-CH ₂ -CH ₂	Cl	1	2	1	-	409
31	CH	RS	Me	Br	1	2	1	-	443
32	CH	RS	Et	Br	1	2	1	-	457
33	CH	S	Et	Br	1	2	1	-	457

Ejemplo	V	*1)	R ¹	Y	l	m	n	Q	LC-MS m/z (M H ⁺)
34	CH	RS	Pr	Cl	1	2	1	-	425
35	CH	RS	¹ Pr	Cl	1	2	1	-	425
36	CH	RS	CH ₂ CH=CH ₂	Cl	1	2	1	-	423
37	N	RS	Me	Cl	1	2	1	-	398
38	N	RS	Me	Br	1	2	1	-	444
39	CH	RS	Me	Cl	2	2	1	-	411
40	CH	RS	Et	Cl	1	1	2	-	411
41	CH	RS	Et	Cl	1	1	0	-	383
42	CH	RS	Et	Cl	1	1	1	-	397

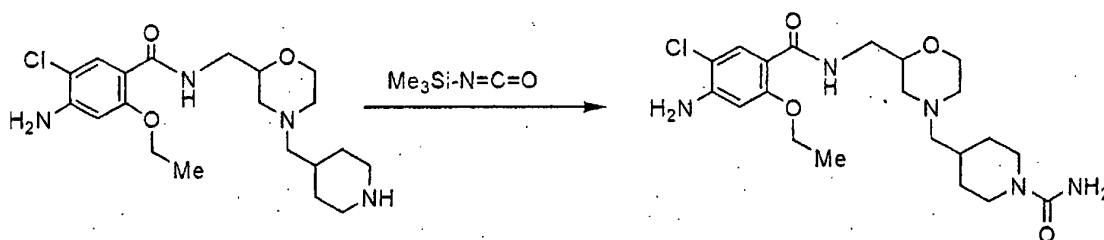
1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.

2) "F" se refiere a ácido fumárico. El punto de fusión de un compuesto del Ejemplo 23 era 104-107 °C (disolvente de recristalización: E).

Ejemplo 43:

Preparación de 4-amino-N-[[4-((1-carbamoil-4-piperidinil)metil)-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida:

5



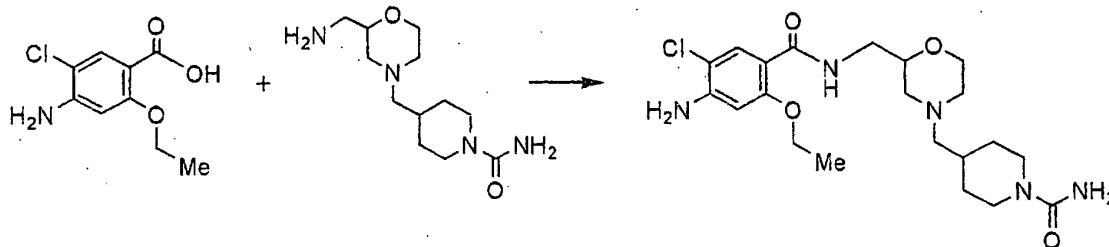
A una solución de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]-metil]benzamida (Ejemplo 22) (1,0 g) en cloruro de metileno (15 ml) se le añadió isocianato de trimetilsililo (0,34 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. El disolvente se retiró al vacío, y después al residuo se le añadió agua. El sólido precipitado se filtró al vacío, se lavó con etanol acuoso y se secó para dar el compuesto del título (1,0 g) en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión 201-207 °C (recristalizado en E/H)

10

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,12 (2H, ddd, J = 3,7, 12,0, 20,4 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,64 (2H, s), 1,62-1,82 (2H, m), 1,92 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,08-2,22 (3H, m), 2,62 (1H, similar a d, J = 9,9 Hz), 2,78 (3H, c a, J = 12,2 Hz), 3,38 (1H, m), 3,58-3,77 (3H, m), 3,8-4,0 (3H, m), 4,05 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,24-4,44 (3H, m), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 454 (MH⁺)

15

Ejemplo 43 (Método Alternativo):



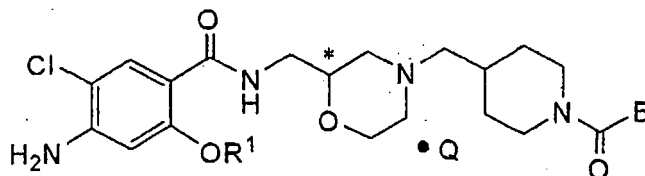
20

Una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2-etoxibenzoico (0,36 g) y N,N'-carbonyldiimidazol (0,30 g) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió 2-aminometil-4-(1-carbamoil-4-piperidinilmetil)morfolina (Ejemplo de Referencia 19) (0,49 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, después con salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1) para dar el compuesto del título (0,45 g) en forma de un sólido de color blanco.

25

Ejemplos 44-66:

En lugar de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida del Ejemplo 43, los compuestos amida correspondiente y los isocianatos correspondientes se trataron de forma similar al Ejemplo 43 para dar los siguientes compuestos de la Tabla 4 en forma de un sólido amorfo o un polvo. Ciertos sólidos amorfos se trataron con ácido fumárico para formar una sal.



10

[Tabla 13]

Ejemplo	*1)	R ¹	B	Q	LC-MS m/z; (MH ⁺)
44	S	Et	NH ₂	-	454
45	RS	Me	NHMe	- ²⁾	454
46-1	RS	Et	NHMe	- ³⁾	468
47	S	Et	NHMe	-	468
48	R	Et	NHMe	-	468
49	S	Me	NHEt	-	468
50	RS	Et	NHEt	3/2F ⁴⁾	482
51	S	Me	NH ¹ Bu	-	496
52	S	Me	NHPh	-	516
53	s	Me	NH(2-MeOC ₆ H ₄)	-	546
54	S	Me	NH(3-CF ₃ C ₆ H ₄)	-	584
55	S	Me	NH(4-CO ₂ EtC ₆ H ₄)	-	588
56	S	Me	NH(3-COMeC ₆ H ₄)	-	558
57	S	Me	NH(3,5-Me ₂ C ₆ H ₃)	-	544
58	S	Me	NH(3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	-	586
59	S	Me	NHCH ₂ Ph	-	530
60	S	Me	NHCH ₂ (2-MeC ₆ H ₄)	-	544
61	S	Me	NHCH ₂ (4-MeOC ₆ H ₄)	-	560
62	S	Me	NHCH ₂ (2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃)	-	600
63	S	Me	NH(CH ₂) ₂ Ph	-	544
64	S	Me	NHCH ₂ CO ₂ Et	- ⁵⁾	526
65	S	Me	NH(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	- ⁶⁾	540
66	S	Me	NH(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	- ⁷⁾	554

1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.

2) El punto de fusión de un compuesto del Ejemplo 45 era 155-156 °C (disolvente de recristalización: AE/DE).

3) El punto de fusión de un compuesto del Ejemplo 46-1 era 161-162 °C (disolvente de recristalización: AE).

4) "F" se refiere a ácido fumárico. El punto de fusión de un compuesto del Ejemplo 50 era 176-178 °C (disolvente de recristalización: E/DE).

5) El punto de fusión de un compuesto del Ejemplo 64 era 135-137 °C (disolvente de recristalización: E/AE).

6) El punto de fusión de un compuesto del Ejemplo 65 era 47-149 °C (disolvente de recristalización: E/AE).

7) El punto de fusión de un compuesto del Ejemplo 66 era 160-162 °C (disolvente de recristalización: E/AE).

Ejemplo 46 (Método Alternativo):

Preparación de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:

15

En lugar de 2-aminometil-4-(1-carbamoil-4-piperidinilmetil)morfolina del Ejemplo 43 (Método Alternativo), se trató 2-aminometil-4-[(1-metilcarbamoil-4-piperidinil)metil]morfolina (Ejemplo de Referencia 18) de forma similar al Ejemplo

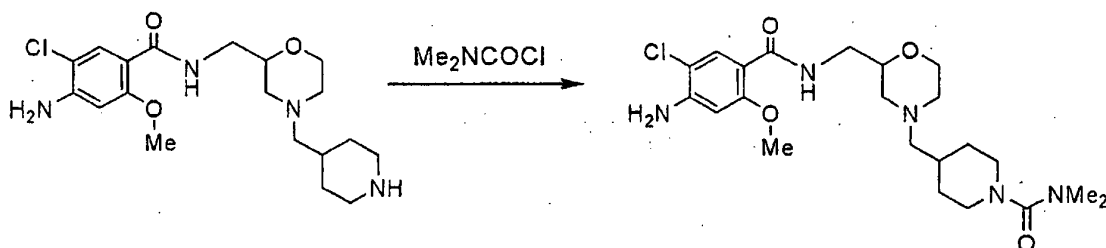
43 (Método Alternativo) para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 0,8-1,2 (2H, m), 1,50 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,5-1,8 (3H, m), 1,91 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 2,0-2,3 (3H, m), 2,3-3,0 (4H, m), 2,81 (3H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,35 (1H, m), 3,5-3,8 (3H, m), 3,75-4,1 (3H, m), 4,09 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 4,35 (2H, s), 4,4 (1H, m), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,22 (1H, similar a t).

5

Ejemplo 67:

Preparación de 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida:



10

A 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida (Ejemplo 23) (1,0 g) y una solución de TEA (0,53 ml) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de dimetilcarbamoilo (0,30 g) en refrigeración con hielo. Después de la finalización de la adición, la temperatura interna de la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1) para dar el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión 179-180 °C (recristalizado en AE)

15

20

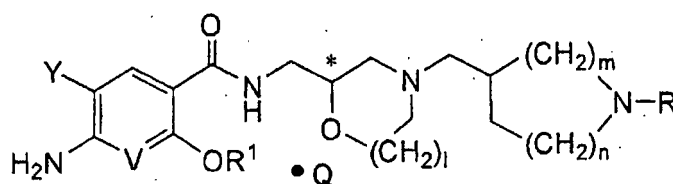
^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,0-1,2 (2H, m), 1,55-1,8 (3H, m), 1,89 (1H, t, $J = 10,4$ Hz), 2,05-2,2 (3H, m), 2,55-2,8 (4H, m), 2,81 (6H, s), 3,33 (1H, m), 3,55-3,75 (5H, m), 3,86 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,37 (2H, s a), 6,29 (1H, s), 8,00 (1H, t a), 8,09 (1H, s). LC-MS, m/z ; 468 (MH^+).

Ejemplos 68-133:

25

En lugar de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida del Ejemplo 67, los compuestos amida correspondiente y los cloruros de ácido correspondientes se trataron de forma similar al Ejemplo 67 para dar los siguientes compuesto de las Tablas 14 a 16 en forma de un sólido amorfo o un polvo. Ciertos sólidos amorfos se trataron con ácido fumárico o ácido clorhídrico para formar una sal.

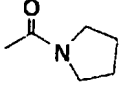
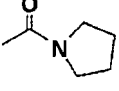
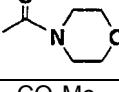
30



[Tabla 14]

Ejemplo	*1)	Y	V	R ¹	R	l	m	n	Q	LC-MS: m/z (MH^+)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
68	S	Cl	CH	Me	CONMe ₂	1	2	1	-	468/196-197 °C (AE)
69	R	Cl	CH	Me	CONMe ₂	1	2	1	-	468/169 °C (E)
70	RS	Br	CH	Me	CONMe ₂	1	2	1	3/2F ²⁾	514/182-183 °C (E)
71	RS	Cl	CH	Et	CONMe ₂	1	2	1	-	482/180-181 °C (E/DE)
72	S	Cl	CH	Et	CONMe ₂	1	2	1	-	482/157-158 °C(AE)
73	R	Cl	CH	Et	CONMe ₂	1	2	1	-	482/153-154 °C (AE/DE)
74	RS	Br	CH	Et	CONMe ₂	1	2	1	F ²⁾	528/180-182 °C ²⁾ (E)
75	RS	Cl	CH	Me	CONMe ₂		2	1		482/135-137 °C (E)
76	RS	Cl	CH	Et	CONMe ₂	1	1	2	F ²⁾	482/110 °C (E/AE)
77	RS	Cl	CH	Et	CONMe ₂	1	1	0	4/5F ²⁾	454/158 °C (E)

ES 2 478 042 T3

78	RS	Cl	CH	Et	CONMe ₂	1	1	1	3/2F ²⁾	468/169 °C ²⁾ (E)
79	RS	Cl	CH	Et	CSNMe ₂	1	2	1	-	498/169 °C (E)
80	S	Cl	CH	Me	SO ₂ NMe ₂	1	2	1	F ²⁾	504/132-134 °C (E)
81	RS	Cl	CH	Et	SO ₂ NMe ₂	1	2	1	F ²⁾	518/200 °C ²⁾ (E)
82	RS	Cl	CH	Pr	CONMe ₂	1	2	1	-	496/148-150 °C (AE)
83	RS	Cl	CH	Pr	CONMe ₂	1	2	1	2F ²⁾	496/170-173 °C (E)
84	RS	Cl	CH	CH ₂ CH=CH ₂	CONMe ₂	1	2	1	-	494/69-71 °C (AE)
85	RS	Cl	N	Me	COMe ₂	1	2	1	-	469/149-151 °C (AE/DE)
86	RS	Br	N	Me	CONMe ₂	1	2	1	3/2F ²⁾	515/182-183 °C (E)
87	RS	Cl	CH	Et	CONEt ₂	1	2	1	-	510/178-180 °C (AE/DE)
88	S	Cl	CH	Me	CON'Pr ₂	1	2	1	HCl	524/211-213 °C (AN)
89	S	Cl	CH	Me		1	2	1	-	494/150-152 °C (AE/H)
90	RS	Cl	CH	Et		1	2	1	3/2F ²⁾	508/201-202 °C (E)
91	RS	Cl	CH	Et		1	2	1	-	524/150-160 °C (E/DE)
92	S	Cl	CH	Me	CO ₂ Me	1	2	1	-	455
93	RS	Cl	CH	Et	CO ₂ Me	1	2	1	-	469/175 °C ²⁾
94	S	Cl	CH	Me	SO ₂ Me	1	2	1	-	475
95	RS	Cl	CH	Et	SO ₂ Me	1	2	1	-	489/178-179 °C (E)
96	S	Cl	CH	Me	CO ₂ Et	1	2	1	-	469/
97	RS	Cl	CH	Me	SO ₂ Et	1	2	1	-	489/
98	S	Cl	CH	Me	CO ₂ Pr	1	2	1	-	483/
99	S	Cl	CH	Me	CO ₂ ¹ Pr	1	2	1	-	483/
100	S	Cl	CH	Me	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂	1	2	1	-	481/
101	S	Cl	CH	Me	CO ₂ Bu	1	2	1	-	497/
102	S	Cl	CH	Me	CO ₂ ¹ Bu	1	2	1	-	497/
103	S	Cl	CH	Me	CO ₂ CH ₂ ¹ Bu	1	2	1	-	511/
104	S	Cl	CH	Me	CO ₂ (CH ₂) ₇ Me	1	2	1	-	553/

1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.
2) "F" se refiere a ácido fumárico

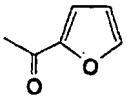
[Tabla 15]

Ejemplo	*1)	Y	V	R1	R	l	m	n	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
105	S	Cl	CH	Me	CO ₂ (CH ₂) ₉ Me	1	2	1	-	581
106	S	Cl	CH	Me	CO ₂ Ph	1	2	1	-	517
107	S	Cl	CH	Me	CO ₂ (2-MeOC ₆ H ₄)	1	2	1	-	547
108	S	Cl	CH	Me	CO ₂ (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	1	2	1	-	562
109	RS	Cl	CH	Et	SO ₂ CH ₂ Ph	1	2	1	3/2F ²⁾	565/194-198 °C (E)
110	S	Cl	CH	Me	COCO ₂ Et	1	2	1	F ²⁾	497/134-136 °C (E)
111	RS	Cl	CH	Me	COMe	1	2	1	F ²⁾	439/150-152 °C (IP)
112	RS	Cl	CH	Et	COPh	1	2	1	-	515/198-200 °C (E/AE)

Ejemplo	*1)	Y	V	R1	R	l	m	n	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
113	S	Cl	CH	Me	CO(3-FC ₆ H ₄)	1	2	1	-	519
114	RS	Cl	CH	Et	CO(3-FC ₆ H ₄)	1	2	1	-	533/183-185 °C (E/DE)
115	S	Cl	CH	Me	CO(4-ClC ₆ H ₄)	1	2	1	-	537
116	S	Cl	CH	Et	CO(4-ClC ₆ H ₄)	1	2	1	-	551
117	S	Cl	CH	Me	CO(3-BrC ₆ H ₄)	1	2	1	-	581
118	S	Cl	CH	Me	CO(2-MeC ₆ H ₄)	1	2	1	-	515
119	S	Cl	CH	Me	CO(3-MeC ₆ H ₄)	1	2	1	-	515
120	S	Cl	CH	Me	CO(4-MeC ₆ H ₄)	1	2	1	-	515
121	S	Cl	CH	Et	CO(4-MeC ₆ H ₄)	1	2	1	-	529
122	S	Cl	CH	Me	CO(4-EtC ₆ H ₄)	1	2	1	-	529
123	S	Cl	CH	Me	CO(4- ^t BuC ₆ H ₄)	1	2	1	-	557
124	S	Cl	CH	Me	CO(3-MeOC ₆ H ₄)	1	2	1	-	531
125	S	Cl	CH	Me	CO(4-MeOC ₆ H ₄)	1	2	1	-	531
126	S	Cl	CH	Et	CO(4-MeOC ₆ H ₄)	1	2	1	-	545

1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.
2) "F" se refiere a ácido fumárico.

[Tabla 16]

Ejemplo	*1)	Y	V	R1	R	l	m	n	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
127	S	Cl	CH	Me	COCH ₂ OAc	1	2	1	-	497
128	RS	Cl	CH	Et	COCH ₂ OAc	1	2	1	1/2F ¹⁾	511/182 °C ³⁾ (E)
129	S	Cl	CH	Et	COCH ₂ OAc	1	2	1	-	511
130	RS	Cl	CH	Et	COCMe ₂ OAc	1	2	1	F ¹⁾	539/160 °C (E)
131	S	Cl	CH	Me		1	2	1	-	491
132	S	Cl	CH	Me	COCH ₂ OMe	1	2	1	-	469
133	S	Cl	CH	Et	COCH ₂ OMe	1	2	1	-	483

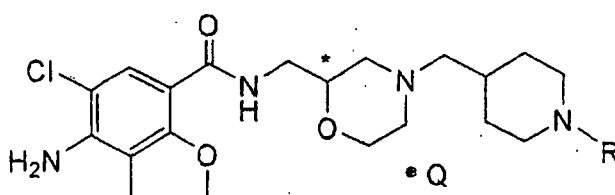
1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.
2) "F" se refiere a ácido fumárico.
3) Los valores se refieren a una temperatura de colapso.

Ejemplos 134-141:

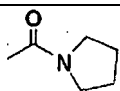
5

En lugar de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida del Ejemplo 67, la 4-amino-5-cloro-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobencob[b]furan-7-carboxamida racémica u ópticamente activa y los cloruros de ácido correspondientes se trataron de forma similar al Ejemplo 67 para dar los siguientes compuestos de la Tabla 17 como una forma amorfa o un sólido. Ciertos sólidos amorfos se trataron con

10

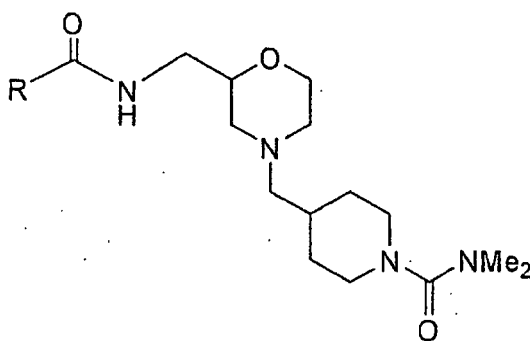


[Tabla 17]

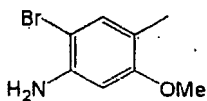
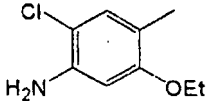
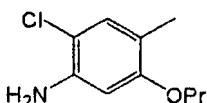
Ejemplo	*1)	R	Q	LC-MS m/z (MH+)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
134	RS		-	506
135	RS	CONMe ₂	3/2F ²⁾	480/183-184 °C (E)
136	S	CONMe ₂	-	480/145-148 °C (AE/DE)
137	R	CONMe ₂	-	480/142-146 °C (AE/DE)
138	RS	CO ₂ Me	-	467
139	RS	COMe	-	451
140	RS	SO ₂ Me	-	487
141	RS	COCH ₂ OAc	-	509

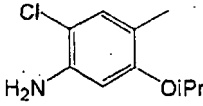
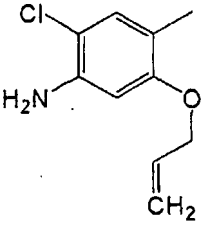
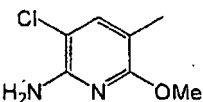
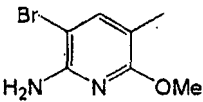
1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.
2) "F" se refiere a ácido fumárico.

Los compuestos del Ejemplo 70, Ejemplo 71, Ejemplo 82, Ejemplo 83, Ejemplo 84, Ejemplo 85 y el Ejemplo 86 se prepararon de acuerdo con el Método Alternativo (un método descrito en el Ejemplo 43 (Método Alternativo)) para dar un sólido. Los datos se muestran en la Tabla 18.



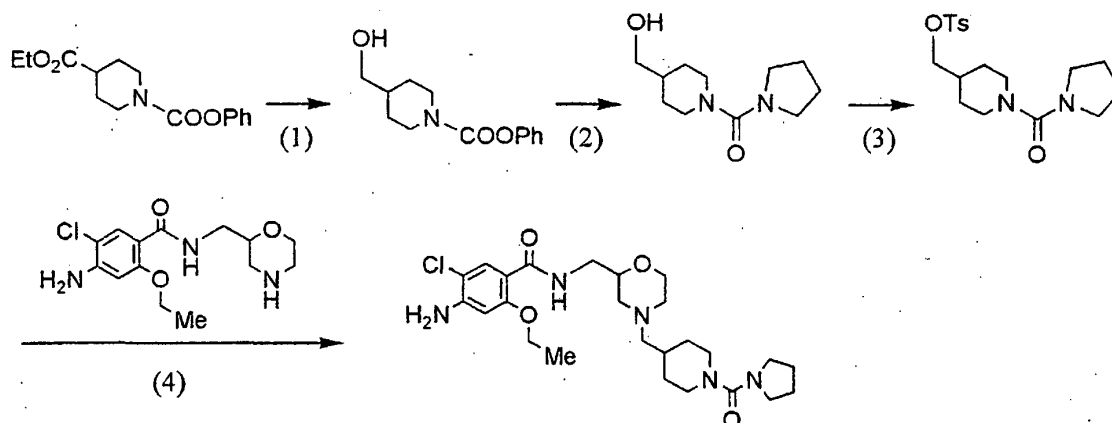
[Tabla 18]

Ejemplo	Nombre del Compuesto	R-	¹ H RMN
70 (Alternativo)	1,5 fumarato de 4-amino-5-bromo-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida		(DMSO-d ₆ , δ ppm); 0,9-1,15 (2H, m), 1,65 (3H, d a, J = 10,8 Hz), 1,78 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,00 (1H, t a, J = 11,6 Hz), 2,14 (2H, d a, J = 6,6 Hz), 2,4-2,9 (5H, m), 2,68 (6H, s), 3,0-4,0 (6H, m), 3,81 (3H, s), 5,89 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,61 (3H, s), 7,82 (1H, s), 7,96 (1H, similar a t, J = 5,3 Hz).
71 (Alternativo)	4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida		(CDCl ₃ , δ ppm); 1,0-1,25 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,55-1,8 (3H, m), 1,91 (1H, t a, J = 10,5 Hz), 2,05-2,25 (3H, m), 2,55-2,85 (4H, m), 2,81 (6H, s), 3,35 (1H, m), 3,55-3,8 (5H, m), 3,86 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,33 (2H, similar a d a), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,22 (1H, similar a t).
82 (Alternativo)	4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-propoxibenzamida		(CDCl ₃ , δ ppm); 1,06 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,0-1,25 (2H, m), 1,5-1,8 (3H, m), 1,90 (2H, sext., J = 7,0 Hz), 2,05-2,25 (3H, m), 2,55-2,85 (5H, m), 2,81 (6H, s), 3,35 (1H, m), 3,55-3,75 (5H, m), 3,85 (1H, similar a d a, J = 11,5 Hz), 3,99 (2H, td, J = 1,8, 6,4 Hz), 4,34 (2H, similar a d a), 6,28 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,18 (1H, similar a t).

Ejemplo	Nombre del Compuesto	R-	¹ H RMN
83 (Alternativo)	2 fumarato de 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-isopropoxibenzamida		(DMSO-d ₆ , δ ppm); 0,95-1,15 (3H, m), 1,33 (6H, d, J = 5,7 Hz), 1,65 (3H, similar a d a, J = 10,4 Hz), 1,79 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,00 (2H, similar a t, J = 9,8 Hz), 2,0-2,3 (2H, m), 2,5-2,8 (5H, m), 2,69 (6H, s), 2,8-4,0 (3H, m), 3,80 (1H, d a, J = 9,9 Hz), 4,61 (1H, m), 5,89 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,61 (4H, s), 7,71 (1H, s), 8,12 (1H, similar a t a).
84 (Alternativo)	2-aliloxi-4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida		(CDCl ₃ , δ ppm); 1,05-1,25 (2H, m), 1,6-1,75 (2H, m), 1,90 (1H, t, J = 10,4 Hz), 2,05-2,25 (3H, m), 2,6-2,85 (5H, m), 2,81 (6H, s), 3,35 (1H, m), 3,6-3,75 (5H, m), 3,86 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,59 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,36 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,45 (1H, d, J = 17,0 Hz), 6,1 (1H, m), 6,28 (1H, s), 8,10 (1H, similar a t a), 8,11 (1H, s).
85 (Alternativo)	6-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxipiridin-3-carboxamida		(CDCl ₃ , δ ppm); 1,0-1,25 (2H, m), 1,5-1,8 (5H, m), 1,88 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,0-2,25 (3H, m), 2,7 (1H, m), 2,81 (6H, s), 3,3 (1H, m), 3,5-3,8 (6H, m), 3,88 (1H, similar a d, J = 11,2 Hz), 3,98 (3H, s), 5,06 (2H, s a), 8,11 (1H, t a), 8,29 (1H, s).
86 (Alternativo)	1,5 fumarato de 6-amino-5-bromo-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxipiridin-3-carboxamida		(DMSO-d ₆ , δ ppm); 0,9-1,15 (2H, m), 1,65 (3H, d a, J = 10,8 Hz), 1,78 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,00 (1H, similar a t a, J = 11,6 Hz), 2,14 (2H, d a, J = 6,6 Hz), 2,4-2,9 (5H, m), 2,68 (6H, s), 3,0-4,0 (6H, m), 3,81 (3H, s), 5,89 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,61 (3H, s), 7,82 (1H, s), 7,96 (1H, similar a t, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 90 (Método Alternativo):

5 Preparación de 1,5 fumarato de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(1-pirrolidincarbonil)-4-piperidinil)-metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:



10 (1) A un THF anhidro (1500 ml) se le añadieron cloruro cálcico (110,9 g), borohidruro sódico (75,6 g), y secuencialmente ácido de etil 1-fenoxicarbonil-4-piperidinacarboxílico (300 g), y después la temperatura interna de la mezcla se enfrió a 10 °C o inferior. A la mezcla se le añadió lentamente gota a gota etanol (1000 ml), y después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó aproximadamente 20 horas en refrigeración con hielo.

La solución de reacción que se elevó a temperatura ambiente se enfrió de nuevo con hielo, y a la misma se le añadió gota a gota gradualmente ácido clorhídrico enfriado al 18% de manera que la solución se volvió ácida. La solución de reacción en la que un producto insoluble se precipitó se filtró a través de Celite® para retirar el producto insoluble, y después el disolvente se retiró al vacío. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó secuencialmente con agua, una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar 1-fenoxicarbonil-4-piperidin-metanol (232 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna. LC-MS, m/z; 236 (MH⁺).

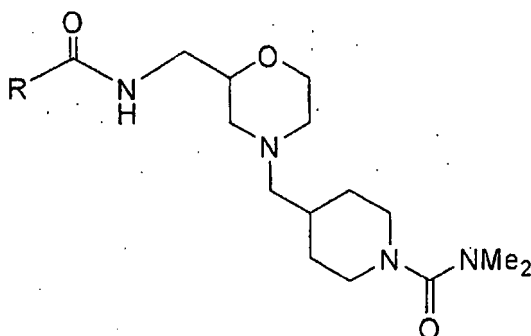
(2) Una mezcla del producto anterior (232 g) y pirrolidina (1200 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, ácido clorhídrico 2 N, una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, agua, después salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar 1-pirrolidincarbonil-4-piperidinametanol (183,5 g) en forma de un aceite de color pardo claro. El aceite se usó en la siguiente etapa sin purificación alguna. LC-MS, m/z; 213 (MH⁺).

(3) A una solución del producto anterior (183,5 g), 4-dimetilaminopiridina (2,1 g) y TEA (131,1 g) en cloruro de metileno (1000 ml) se le añadió gradualmente cloruro de p-toluenosulfonilo (198 g) a temperatura ambiente, y después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó durante 2 días. La solución de reacción se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 2 N, una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío para dar 1-pirrolidinacarbonil-4-(p-toluenosulfoniloximetil)piperidina (215 g) en forma de un sólido de color pardo claro. LC-MS, m/z; 367 (MH⁺).

(4) Una mezcla del producto anterior (2,34 g), 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-(2-morfolinilmetil)benzamida (S. Kato, y col., Chem. Pharm. Bull., (1995) 43, 699-702) (2,0 g), carbonato potásico anhidro (1,3 g), yoduro potásico (0,1 g) y acetonitrilo (80 ml) se calentó a reflujo durante 23 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y al residuo se le añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 19/1 a 9/1) para dar un sólido amorfo que se trató adicionalmente con ácido fumárico para dar el compuesto del título (0,7 g) en forma de un polvo.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,96-1,08 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,6-1,8 (7H, m), 1,8 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,04 (1H, similar a t), 2,16 (2H, similar a d, J = 6,4 Hz), 2,64-2,85 (4H, m), 3,2-3,3 (5H, m), 3,4-3,65 (5H, m), 3,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,07 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,95 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,62 (3H, s), 7,71 (1H, s), 8,07 (1H, t, J = 5,1 Hz).

Un compuesto del Ejemplo 135 se preparó de acuerdo con un Método Alternativo (un método descrito en el Ejemplo 43 (Método Alternativo)) en forma de un sólido. Los datos se muestran en la Tabla 19.



40

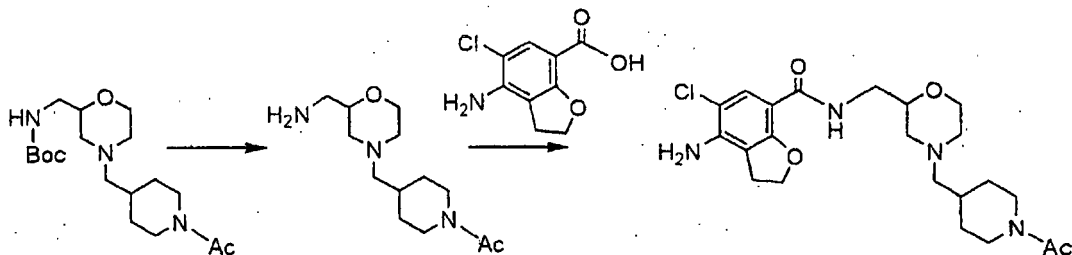
[Tabla 19]

Ejemplo	Nombre del Compuesto	R-	¹ H RMN
135 (Alternativo)	1,5 fumarato de 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida		(DMSO-d ₆ , δ ppm); 0,9-1,15 (2H, m), 1,65 (3H, d a, J = 10,6 Hz), 1,76 (1H, t, J = 10,7 Hz), 1,99 (1H, t a, J = 9,9 Hz), 2,13 (2H, d a, J = 6,6 Hz), 2,5-2,75 (4H, m), 2,68 (6H, s), 3,02 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,2 (1H, m), 3,3-3,7 (5H, m), 3,78 (1H, d a, J = 11,2 Hz), 4,71 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,88 (2H, s), 6,61 (2H, s), 7,45 (1H, s), 7,50 (1H, similar a t, J = 5,6 Hz).

Ejemplo 139 (Método Alternativo):

Preparación de N-[[4-(1-acetil-4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida:

5



A una solución de 4-(1-acetil-4-piperidinilmetil)-2-(terc-butoxicarbonil)-aminometilmorfolina (Ejemplo de Referencia 15) (0,70 g) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en tolueno, y después se secó a presión reducida para que se solidificara de nuevo. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se hizo alcalina con hidróxido sódico 2 N y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió una solución del residuo oleoso en DMF (5 ml) que contenía 4-(1-acetil-4-piperidinilmetil)-2-aminometilmorfolina a una solución de reacción que se obtuvo agitando una solución de ácido 4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxílico (0,42 g) y N,N'-carbonildiimidazol (0,35 g) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo, y después el extracto se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1) para dar el compuesto del título (0,85 g) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

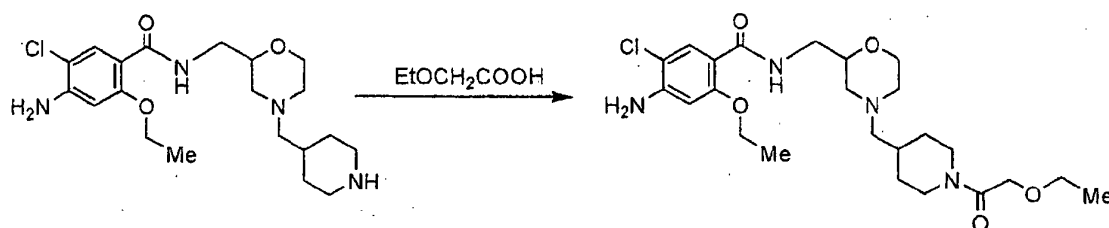
¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 0,95-1,2 (2H, m), 1,6-2,0 (5H, m), 2,08 (3H, s), 2,16 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,45-2,7 (2H, m), 2,75 (1H, m), 3,0 (1H, m), 3,06 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,35 (1H, m), 3,55-3,75 (3H, m), 3,79 (1H, d a, J = 13,5 Hz), 3,87 (1H, d a, J = 10,4 Hz), 4,29 (2H, s), 4,58 (1H, d a, J = 13,0 Hz), 4,78 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, similar a t a), 7,85 (1H, s).

25

Ejemplo 142:

Preparación de 1,5 fumarato de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-etoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:

30



Una solución de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida (Ejemplo 22) (1,0 g), ácido etoxiacético (0,25 g) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,56 g) en cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar una base del compuesto del título (1,05 g) en forma de un sólido de color blanco amorfo. El sólido se trató con ácido fumárico para dar el compuesto del título en forma de un polvo. Punto de fusión 149 °C (degradación, recristalizado en E/AE)

35

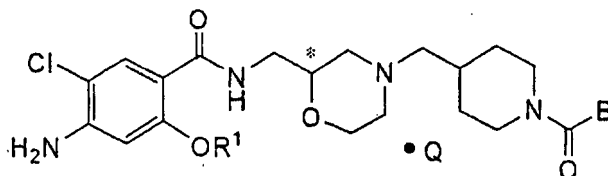
¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,8-1,2 (2H, m), 1,11 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,41 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,6-1,8 (4H, m), 2,03 (1H, dd, J = 8,2, 11,4 Hz), 2,14 (2H, similar a d, J = 6,6 Hz), 2,67 (1H, d, J = 10,9 Hz), 2,77 (1H, d, J = 10,9 Hz), 2,93 (1H, similar a t, J = 12,4 Hz), 3,25 (1H, m), 3,35-3,65 (6H, m), 3,80 (2H, t a, J = 11,8 Hz), 3,95-4,2 (4H, m), 4,29 (1H, t a, J = 11,2 Hz), 5,94 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,63 (3H, s), 7,71 (1H, s), 8,07 (1H, similar a t, J = 5,0 Hz). LC-MS, m/z; 497 (MH⁺).

40

45

Ejemplos 143-189:

Los compuestos de partida correspondientes en lugar de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[(4-(4-piperidinilinetil)-2-morfolinil)metil]benzamida del Ejemplo 142 y los ácidos carboxílicos correspondientes en lugar de ácido etoxiacético se trataron de forma similar al Ejemplo 142 para dar los compuestos de las Tablas 20 a 23 en forma de un sólido amorfo o un polvo. Ciertos sólidos amorfos se trataron con ácido fumárico para formar una sal.



[Tabla 20]

Ejemplo	*1)	R ¹	B	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)
143	S	Et	CH ₂ OEt	-	497
144	S	Me	CH ₂ OEt	-	483
145	S	Me	CH ₂ NHAc	-	496
146	S	Et	CH ₂ NHAc	-	510
147	S	Me	CH ₂ NMe ₂	-	482
148	S	Me	(CH ₂) ₂ CONH ₂	-	496
149	S	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	-	511
150	S	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ Et	-	525
151	S	Me	(CH ₂) ₂ NEt ₂	-	524
152	S	Me		-	536
153	S	Me	(CH ₂) ₃ NHBoc	-	582
154	S	Me	(CH ₂) ₃ NMe ₂	-	510

1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.

10

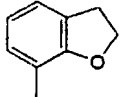
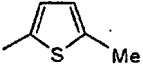
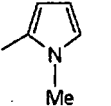

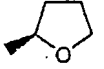
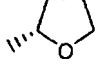
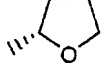
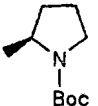
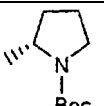
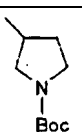
[Tabla 21]

Ejemplo	*1)	R ¹	B	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
155	RS	Et		-	505/169 °C (E/AE)
156	RS	Et	CMe=CH ₂	3/2F ²⁾	479/185-187 °C ²⁾ (E/AE)
157	RS	Et		3/2F ²⁾	505/193 °C ²⁾ (E)
158	RS	Et		3/2F ²⁾	531/181-183 °C (E/A)
159	RS	Et		-	547/208 °C (E)
160	RS	Et	CH ₂ CH=CH ₂	6/5F ²⁾	479/97-99 °C (E/AE)
161	RS	Et	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	F ¹⁾	493/92-95 °C (E)
162	RS	Et	(CH ₂) ₄ CH=CH ₂	3/2F ²⁾	521/135 °C (E/AE)
163	RS	Et	CH=CHCH=CH ₂	3/2F ²⁾	491/175 °C (E)
164	RS	Et	CH=CH(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	9/5F ²⁾	519/145 °C ³⁾ (E/AE)
165	RS	Et		F ²⁾	477/120 °C (E/AE)
166	S	Me	2-AcOC ₆ H ₄	-	559
167	S	Et	2-AcOC ₆ H ₄	-	573
168	S	Me	3-AcOC ₆ H ₄	-	559
169	S	Me	4-AcOC ₆ H ₄	-	559
170	S	Me	2-PhOC ₆ H ₄	-	593

Ejemplo	*1)	R ¹	B	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
171	S	Me	3-Me ₂ NC ₆ H ₄	-	544
172	S	Me	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	-	544
173	S	Me	4-AcNHC ₆ H ₄	-	558

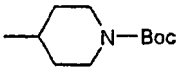
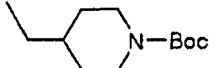
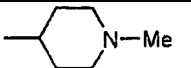
- 1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.
 2) "F" se refiere a ácido fumárico.
 3) Un valor se refiere a un punto de descomposición.

[Tabla 22]

Ejemplo	*1)	R ¹	B	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
174	S	Me	4-CO ₂ MeC ₆ H ₄	-	559
175	S	Me	4-PhC ₆ H ₄	-	577
176	S	Me	3-Cl-4-NH ₂ C ₆ H ₃	-	552
177	S	Me		-	543
178	S	Me		-	521
179	S	Me		-	504
180	S	Me		-	495
181	RS	Et		3/2F ²⁾	509/168 °C ³⁾ (E/AE)
182	S	Me		-	495/185-187 °C (AE/DIP)
183	RS	Et		3/2F ²⁾	509/169 °C (E/AE)
184	S	Me		-	594
185	S	Me		-	594
186	S	Me		-	594

- 1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.
 2) "F" se refiere a ácido fumárico.
 3) Un valor se refiere a un punto de descomposición.

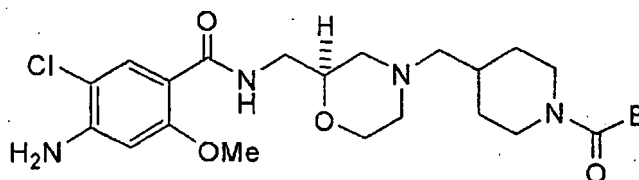
[Tabla 23]

Ejemplo	*1)	R ¹	B	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)
187	S	Me		-	608
188	S	Me		-	622
189	S	Me		-	522

1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.

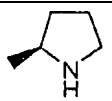
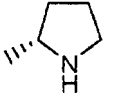
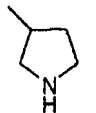
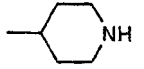
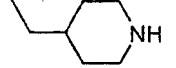
Ejemplos 190-195:

- 5 En lugar de 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida del Ejemplo 22, los compuestos de partida correspondientes se trataron de forma similar al Ejemplo 22 para dar los siguientes compuestos de la Tabla 24 en forma de un sólido amorfo.



10

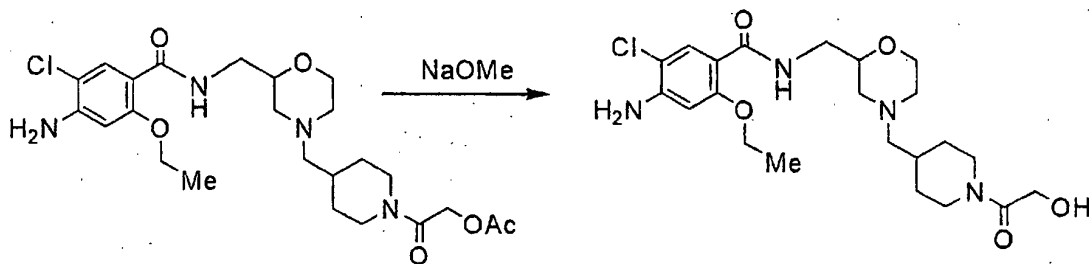
[Tabla 24]

Ejemplo	B	LC-MS: m/z (MH ⁺)
190		494
191		494
192		494
193		508
194		522
195	(CH ₂) ₃ NH ₂	482

Ejemplo 196:

Preparación de fumarato de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:

5



A una solución de N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida (Ejemplo 128) (1,0 g) en metanol (10 ml) se le añadió una solución al 28% de metóxido sódico metanol (0,19 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara. El residuo se disolvió en cloroformo, y después se lavó con agua, y después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar una base del compuesto del título (0,82 g) en forma de un sólido de color blanco amorfo. El sólido se trató con ácido fumárico para dar el compuesto del título en forma de un polvo. Punto de fusión 195 °C (degradación, recristalizado en E)

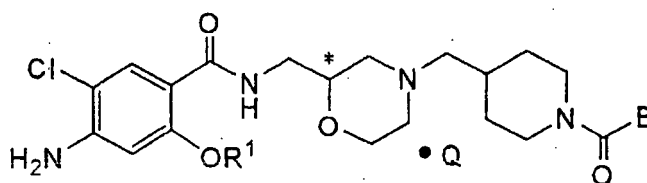
¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,8-1,2 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,6-1,8 (4H, m), 2,01 (1H, td, J = 8,3, 2,9 Hz), 2,13 (2H, d a, J = 6,8 Hz), 2,64 (1H, t a, J = 13,0 Hz), 2,76 (1H, d a, J = 11,5 Hz), 2,90 (2H, t a, J = 12,5 Hz), 3,2 (1H, m), 3,35-3,7 (4H, m), 3,81 (1H, d a, J = 11,5 Hz), 3,95-4,1 (4H, m), 4,31 (1H, d a, J = 12,6 Hz), 4,4 (1H, s a), 5,94 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,63 (2H, s), 7,71 (1H, s), 8,07 (1H, similar a t, J = 5,1 Hz). LC-MS, m/z; 469 (MH⁺).

20

Ejemplos 197-202:

En lugar de N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida del Ejemplo 196, los compuestos de partida correspondientes se trataron de forma similar al Ejemplo 196 para dar los siguientes compuestos de la Tabla 25 en forma de un sólido amorfo. Ciertos sólidos amorfos se trataron con ácido clorhídrico o ácido fumárico para formar una sal.

25



30

[Tabla 25]

Ejemplo	* ¹⁾	R ¹	B	Q	LC-MS: m/z (MH ⁺)/p.f. (Disolvente de Recristalización)
197	S	Et	CH ₂ OH	-	469
198	S	Me	CH ₂ OH	HCl	455/164-167 °C (A)
199	RS	Et	CMe ₂ OH	F ²⁾	497/142 °C (E)
200	S	Me	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	-	497
201	S	Me	3-HOC ₆ H ₄	-	517
202	S	Me	4-HOC ₆ H ₄	-	517

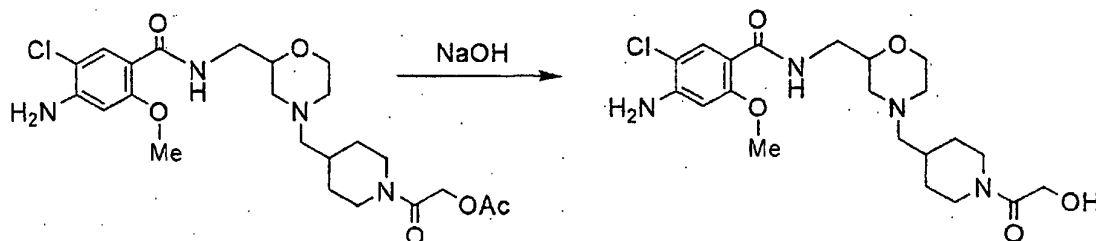
1) Los símbolos se refieren a las configuraciones.

2) "F" se refiere a ácido fumárico.

Ejemplo 198 (Método Alternativo):

Preparación de clorhidrato de 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida:

5



A una solución de N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida (Ejemplo 127) (6,6 g) en metanol (25 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (6,7 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en cloroformo, y después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar una base del compuesto del título (5,1 g) en forma de un sólido de color blanco amorfo. El sólido se trató con HCl 4 N acetato de etilo para dar el compuesto del título en forma de un polvo. Punto de fusión 164-167 °C (degradación)

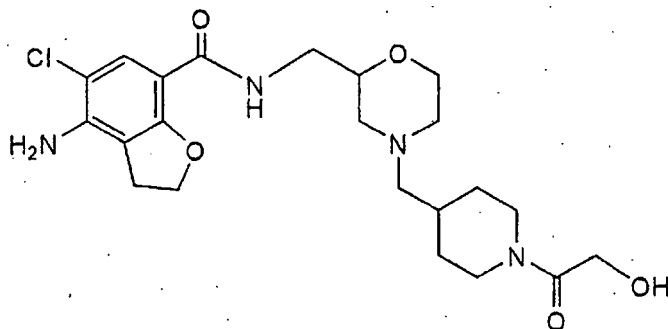
¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,97-1,20 (2H, m), 2,01 (2H, m), 2,13 (1H, m), 2,63 (1H, t a, J = 12,0 Hz), 2,77 (1H, c a, J = 11,2 Hz), 2,90-3,10 (4H, m), 3,27-3,62 (6H, m), 3,62 (1H, d a, J = 13,2 Hz), 3,84 (3H, s), 3,84-4,12 (3H, m), 4,06 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,31 (1H, d a, J = 11,5 Hz), 6,02 (2H, s), 6,49 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,09 (1H, similar a t, J = 7,7 Hz). LC-MS, m/z; 455 (MH⁺).

20

Ejemplo 203:

Preparación de 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida

25



En lugar de N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida del Ejemplo 196, se trató N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida (Ejemplo 141) de forma similar al Ejemplo 196 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

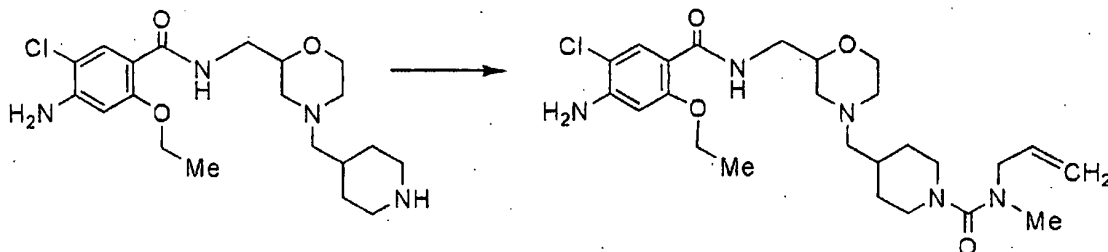
¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 0,9-1,2 (2H, m), 1,55-2,0 (4H, m), 2,18 (3H, d a, J = 6,6 Hz), 2,55-2,85 (3H, m), 2,94 (1H, d a, J = 11,6 Hz), 3,04 (2H, t, J = 8,7 Hz), 3,35 (1H, m), 3,47 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 3,5-3,8 (4H, m), 3,88 (1H, d a, J = 11,0 Hz), 4,13 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,54 (1H, d a, J = 13,2 Hz), 4,76 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, similar a t), 7,80 (1H, s). LC-MS, m/z; 467 (MH⁺).

35

Ejemplo 204:

Preparación de 1,5 fumarato de N-[[4-[(1-(N-alil-N-metilcarbamoyl)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida:

5



A una solución de cloroformiato de triclorometilo (0,29 g) en cloruro de metileno (3 ml) se le añadió gota a gota una solución de N-metilalilamina (0,21 g) en cloruro de metileno (2 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 10 minutos en refrigeración con hielo, y después a la misma se le añadió gota a gota una solución de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]benzamida (Ejemplo 22) (1,0 g) y TEA (0,44 ml) en cloruro de metileno (5 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 99/1 a 95/1) para dar una base del compuesto del título (0,47 g) en forma de un sólido de color blanco amorfo. El sólido se trató con ácido fumárico para dar el compuesto del título en forma de un polvo. Punto de fusión 170 °C (recristalizado en E) ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm); 0,95-1,0 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67 (3H, similar a d, J = 9,9 Hz), 1,82 (1H, t, J = 10,4 Hz), 2,03 (1H, similar a t, J = 9,7 Hz), 2,15 (2H, similar a d, J = 6,1 Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,76 (1H, d a, J = 11,0 Hz), 3,2 (1H, m), 3,35-3,65 (6H, m), 3,66 (2H, similar a d, J = 5,5 Hz), 3,81 (1H, d a, J = 11,0 Hz), 4,07 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,14 (1H, similar a s), 5,18 (1H, similar a d, J = 5,3 Hz), 5,82 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,63 (3H, s), 7,71 (1H, s), 8,09 (1H, t, J = 5,2 Hz). LC-MS, m/z; 508 (MH^+).

10

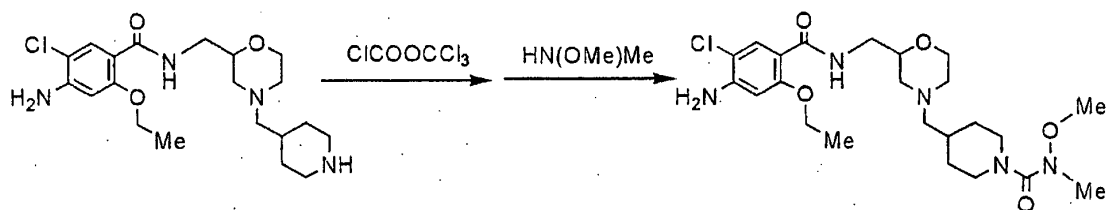
15

20

Ejemplo 205:

25

Preparación de (S)-4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(N-metoxi-N-metilcarbamoyl)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:



30

A una suspensión de cloroformiato de triclorometilo (0,15 ml) y clorhidrato de O,N-dimetilhidroxiamina (0,24 g) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió TEA (1,02 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La suspensión se añadió gota a gota a una solución de (S)-4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]benzamida (Ejemplo 26) (1,0 g) en cloruro de metileno (10 ml) en refrigeración con hielo. Después de la finalización de la adición, la temperatura interna de la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se lavó con agua, después con salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,8 g) en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión 127-129 °C (recristalizado en AE/H)

35

40

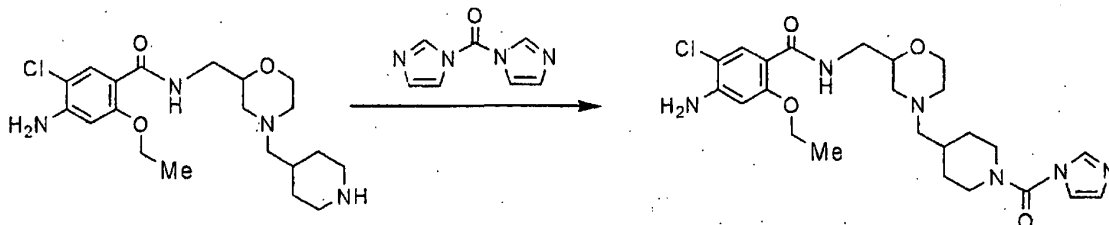
^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,01-1,22 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,85 (3H, m), 1,92 (1H, t a, J = 10,4 Hz), 2,05-2,25 (3H, m), 2,62 (1H, d a, J = 11,3 Hz), 2,78 (3H, c a, J = 11,7 Hz), 2,84 (3H, s), 3,37 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,61-3,76 (3H, m), 3,87 (1H, d a, J = 10,1 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,0-4,3 (2H, m), 4,33 (2H, s), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,22 (1H, t a). LC-MS, m/z; 498 (MH^+).

45

Ejemplo 206:

Preparación de (S)-4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-imidazolcarbonil-4-piperidinil)-metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:

5



Una solución de (S)-4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]-metil]benzamida (Ejemplo 26) (1,0 g) y N,N'-carbonildiimidazol (0,43 g) en DMF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo, después se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (1,07 g) en forma de un sólido amorfo.

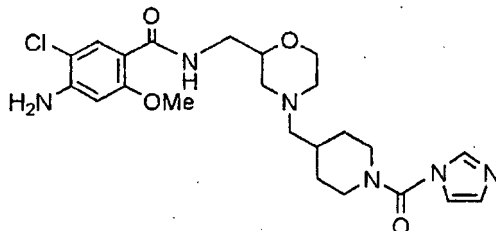
10

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,1-1,3 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,7-2,0 (3H, m), 2,1-2,3 (4H, m), 2,62 (1H, d a, J = 10,6 Hz), 2,74 (1H, d a, J = 11,2 Hz), 3,02 (2H, similar a t, J = 11,9 Hz), 3,4 (1H, m), 3,6-3,8 (3H, m), 3,87 (1H, d a, J = 9,7 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,0-4,25 (2H, m), 4,36 (2H, s), 6,27 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,22 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 505 (MH⁺).

15

Ejemplo 207:

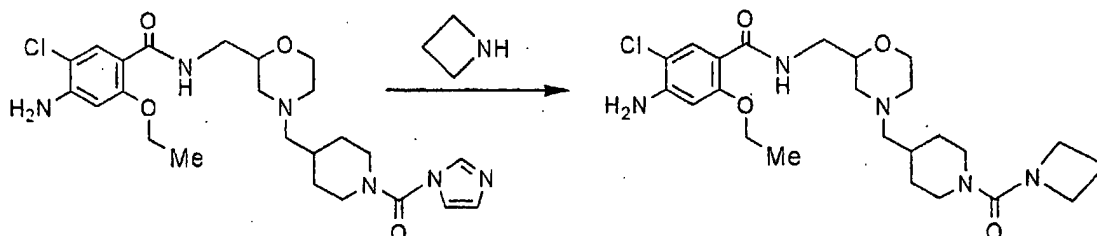
20 Preparación de (S)-4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-imidazolcarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida:



25 Se trató (S)-4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida (Ejemplo 24) de forma similar al Ejemplo 206 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo. LC-MS, m/z; 491 (MH⁺).

Ejemplo 208:

30 Preparación de (S)-4-amino-N-[[4-[(1-(1-azetidincarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida:



35 Una solución de (S)-4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-imidazolcarbonil-4-piperidinil)-metil]-2-morfolinil]metil]benzamida (Ejemplo 206) (1,07 g) y azetidina (0,25 g) en THF (15 ml) se calentó a reflujo durante 19 horas con agitación. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,43 g) en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión 166-168 °C (recristalizado en AE/H)

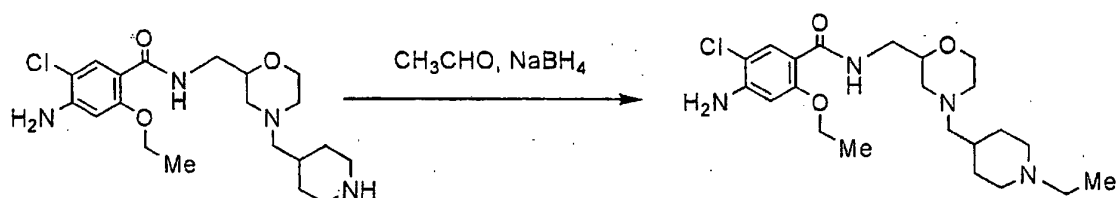
40

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 0,98-1,17 (2H, m), 1,50 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,57-1,8 (3H, m), 1,91 (1H, t a, $J = 10,4$ Hz), 2,2-2,3 (3H, m), 2,21 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 2,57-2,7 (2H, m), 2,73 (2H, d a, $J = 12,6$ Hz), 3,35 (1H, m), 3,58-3,78 (3H, m), 3,78-3,92 (3H, m), 3,98 (4H, t, $J = 7,7$ Hz), 4,09 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 4,34 (2H, s), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,22 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 494 (MH^+).

5

Ejemplo 209:

Preparación de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-etil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:



10

A una solución de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]benzamida (Ejemplo 22) (1,0 g) y TEA (0,49 g) en metanol (10 ml) se le añadió acetaldehído (0,21 g) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y a la misma se le añadió gradualmente borohidruro sódico (92 mg). Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se calentó a temperatura ambiente en agitación durante una noche. La solución de reacción se secó a presión reducida para que se solidificara, y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

15

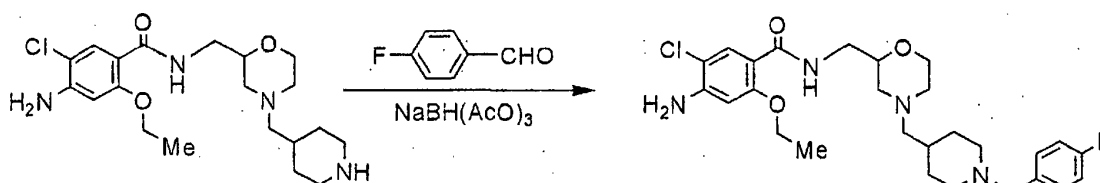
20

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,09 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,27 (2H, c a, $J = 11,5$ Hz), 1,50 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,5 (1H, m), 1,6-2,3 (9H, m), 2,43 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 2,62 (1H, d a, $J = 10,8$ Hz), 2,74 (1H, d a, $J = 10,8$ Hz), 2,98 (2H, d a, $J = 11,0$ Hz), 3,3 (1H, m), 3,6-3,75 (3H, m), 3,86 (1H, d a, $J = 11,3$ Hz), 4,08 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 4,33 (1H, d a, $J = 6,8$ Hz), 6,27 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, t a). LC-MS, m/z; 439 (MH^+), 314.

25

Ejemplo 210:

Preparación de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(3-fluorobencil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida:



30

A una solución de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]benzamida (Ejemplo 22) (0,75 g) y 4-fluorobenzaldehído (0,27 g) en metanol (20 ml) se le añadió gradualmente triacetoxihidrobórato sódico (0,77 g) a temperatura ambiente. Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con agua, después con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 30/1 a 10/1) para dar el compuesto del título (0,3 g) en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión 172-174 °C (recristalizado en E/DE)

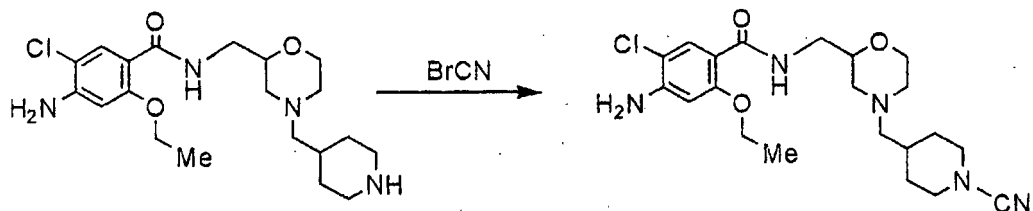
35

40

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm); 1,12-1,33 (2H, m), 1,50 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,55-1,85 (4H, m), 1,85-2,04 (3H, m), 2,05-2,2 (3H, m), 2,62 (1H, d a, $J = 11,7$ Hz), 2,74 (1H, d a, $J = 11,3$ Hz), 2,85 (2H, d a, $J = 11,5$ Hz), 3,35 (1H, m), 3,48 (2H, s), 3,6-3,75 (3H, m), 3,85 (1H, m), 4,08 (2H, c, $J = 7,0$ Hz), 4,32 (1H, d a, $J = 6,8$ Hz), 6,26 (1H, s), 6,92 (1H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,26 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 519 (MH^+).

Ejemplo 211:

Preparación de 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-ciano-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-2-etoxibenzamida:



5

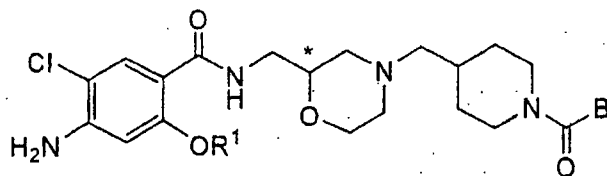
A una solución de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]-metil]benzamida (Ejemplo 22) (1,0 g) y TEA (0,41 ml) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió bromuro cianógeno (0,27 g) a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó durante 4 horas, se lavó con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo/metanol = 10/1) para dar el compuesto del título (0,7 g) en forma de un sólido de color blanco. Punto de fusión 197 °C (degradación, recristalizado en E) ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,15-1,4 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,6 (1H, m), 1,78 (2H, t, J = 16,1 Hz), 1,91 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,0-2,2 (3H, m), 2,59 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,71 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,99 (2H, td, J = 2,8, 12,5 Hz), 3,25-3,5 (3H, m), 3,58-3,76 (3H, m), 3,86 (1H, similar a d, J = 6,4 Hz), 4,08 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,37 (2H, s), 6,27 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,22 (1H, similar a t). LC-MS, m/z; 436 (MH⁺).

10

15

Ejemplos 212-219:

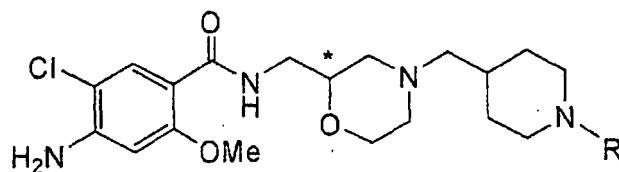
20 Los compuestos de partida correspondientes en lugar de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]benzamida del Ejemplo 142 y los ácidos carboxílicos correspondientes en lugar de ácido etoxiacético se trataron de forma similar al Ejemplo 142 para dar los siguientes compuesto de las Tablas 26 y 27 en forma de un sólido amorfo o un polvo.



25

[Tabla 26]

Ejemplo	*	R ¹	-B	LC-MS: m/z (MH ⁺)
212	S	Me		502
213	S	Me		509
214	S	Me		509
215	S	Me		508
216	S	Me		508

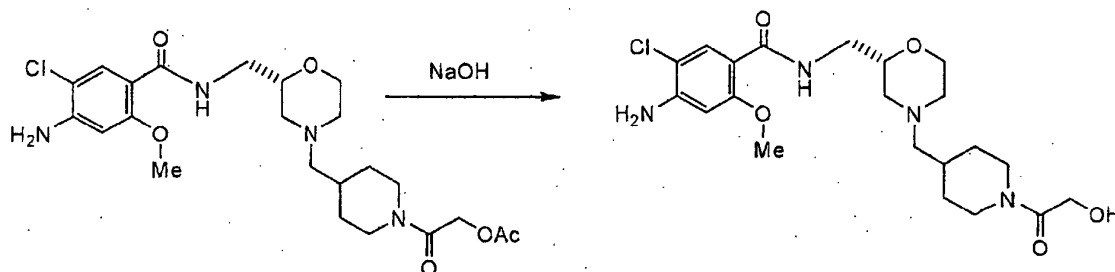


[Tabla 27]

Ejemplo	*	-R	LC-MS: m/z (MH ⁺)
217	S		579
218	S	-CO ₂ CH ₂ CCl ₃	571
219	S		567

5 Ejemplo 220:

Preparación de bromhidrato de (S)-4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida 2 hidrato:



10

En lugar de N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida del Ejemplo 198 (Método Alternativo), se trató (S)-N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida de forma similar para dar una forma libre del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco amorfo. El sólido se disolvió en acetona acuosa, y al mismo se le añadió gota a gota 1 equivalente de HBr agua. Después, al mismo se le añadieron cristales inyectados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (sal HBr) en forma de un sólido de color blanco. Los cristales inyectados usados en este procedimiento se obtuvieron dejando en reposo las sales que pueden obtenerse tratando una forma libre del compuesto del título con ácido bromhídrico en una condición de humedad al 93%. Punto de fusión; 215-216 °C (degradación)

15

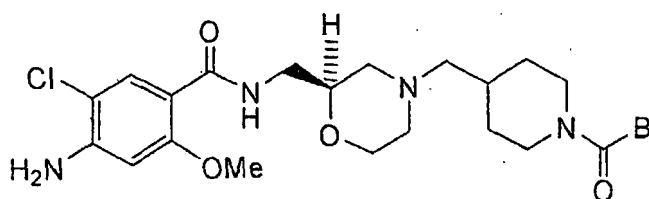
¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm); 0,95-1,22 (2H, m), 1,67-1,80 (2H, m), 2,07 (1H, m), 2,63 (1H, t a, J = 12,7 Hz), 2,81 (1H, m), 2,90-3,12 (4H, m), 3,25-3,55 (6H, m), 3,64-3,82 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,93 (1H, m), 4,00-4,13 (3H, m), 4,33 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,02 (2H, s a); 6,49 (1H, s), 7,70 (1H, s), 8,10 (1H, similar a t, J = 6,0 Hz), 9,37 (1H, s a). LC-MS, m/z; 455 (MH⁺). XRD; 2θ = 9,5, 17,7, 20,4, 24,4, 25,5°.

20

25 Ejemplos 221-230:

Se trataron (S)-4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2-morfolinil]metil]-benzamida y los compuestos de ácido carboxílico correspondientes de forma similar al Ejemplo 142 para dar los siguientes compuestos de la Tabla 28 en forma de un sólido amorfo o un polvo.

30

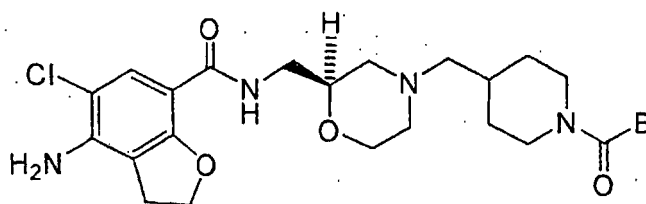


[Tabla 28]

Ejemplo	-B	LC-MS: m/z (MH ⁺)	¹ H RMN
221	Me	439	(CDCl ₃ , δ ppm); 0,98-1,16 (2H, m), 1,66-1,94 (4H, m), 2,05-2,20 (3H, m), 2,08 (3H, m), 2,48-2,68 (2H, m), 2,75 (1H, m), 3,02 (1H, dt, J = 12,8, 2,6 Hz), 3,34 (1H, m), 3,62-3,90 (5H, m), 3,88 (3H, s), 4,48 (2H, s a), 4,59 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 6,30 (1H, s), 8,01 (1H, t a), 8,08 (1H, s).
222	CH ₂ NHCOPh	558	(CDCl ₃ , δ ppm); 1,03-1,18 (2H, m), 1,70-1,95 (4H, m), 2,09-2,24 (3H, m), 2,48-2,80 (3H, m), 3,04 (1H, t a), 3,35 (1H, m), 3,64-3,74 (3H, m), 3,78 (1H, d a, J = 13,7 Hz), 3,88 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,18-4,31 (2H, m), 4,42 (2H, s), 4,59 (1H, d a, J = 12,9 Hz), 6,30 (1H, s), 7,38-7,53 (4H, m), 7,84 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,01 (1H, t a), 8,09 (1H, s).
223	CH ₂ CN	464	(CDCl ₃ , δ ppm); 1,03-1,26 (2H, m), 1,68-1,98 (4H, m), 2,10-2,27 (3H, m), 2,56-2,68 (2H, m), 2,76 (1H, t a), 3,14 (1H, t a), 3,35 (1H, m), 3,48 (2H, d, J = 2,9 Hz), 3,64-3,76 (4H, m), 3,90 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,40 (2H, s), 4,55 (1H, d a, J = 13,2 Hz), 6,30 (1H, s), 8,01 (1H, s a), 8,09 (1H, s).
224	CH ₂ CH ₂ OMe	483	(CDCl ₃ , δ ppm); 0,97-1,12 (2H, m), 1,68-1,95 (4H, m), 2,07-2,22 (3H, m), 2,50-2,66 (4H, m), 2,75 (1H, t a, J = 9,5 Hz), 2,98 (1H, t a), 3,35 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,63-3,75 (5H, m), 3,83-3,94 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,43 (2H, s a), 4,61 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 6,30 (1H, s), 8,00 (1H, s a), 8,09 (1H, s).
225		483	(CDCl ₃ , δ ppm); 1,00-1,15 (2H, m), 1,35-1,43 (3H, m), 1,65-1,96 (4H, m), 2,07-2,24 (3H, m), 2,53-2,67 (2H, m), 2,76 (1H, t a, J = 9,3 Hz), 2,97 (1H, t a), 3,35 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,63-3,73 (3H, m), 3,90 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,12-4,23 (2H, m), 4,40 (2H, s a), 4,60 (1H, d a, J = 11,4 Hz), 6,30 (1H, s), 8,01 (1H, s a), 8,10 (1H, s).
226		495	(CDCl ₃ , δ ppm); 0,96-1,15 (2H, m), 1,65-1,95 (4H, m), 2,02-2,29 (5H, m), 2,53-2,67 (2H, m), 2,76 (1H, t a, J = 11,2 Hz), 3,04 (1H, m), 3,19-3,42 (2H, m), 3,64-3,75 (3H, m), 3,83-3,96 (5H, m), 3,89 (3H, s), 4,01 (1H, t a, J = 4,3 Hz), 4,40 (2H, s a), 4,61 (1H, d a, J = 12,4 Hz), 6,30 (1H, s), 8,01 (1H, s a), 8,10 (1H, s).
227	COMe	467	(CDCl ₃ , δ ppm); 1,05-1,22 (2H, m), 1,68-1,92 (4H, m), 2,09-2,20 (3H, m), 2,41 (3H, s), 2,57-2,78 (3H, m), 3,02 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,63-3,78 (4H, m), 3,90 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,39 (2H, s a), 4,48 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 6,30 (1H, s), 8,00 (1H, t a), 8,10 (1H, s).
228		492	(CDCl ₃ , δ ppm); 1,13-1,28 (2H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 2,09-2,26 (3H, m), 2,58-2,84 (3H, m), 3,09 (1H, t a), 3,35 (1H, m), 3,64-3,80 (3H, m), 3,87 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,39 (2H, s a), 4,72 (2H, dd a, J = 43,3, 11,0 Hz), 6,30 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,00 (1H, t a), 8,10 (1H, s), 8,16 (1H, s).
229		492	(DMSO-d ₆ , δ ppm); 0,97-1,13 (2H, m), 1,64-2,24 (7H, m), 2,56-2,85 (3H, m), 3,08 (1H, t a), 3,20-3,64 (5H, m), 3,81 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,46 (1H, d a, J = 12,7 Hz), 5,98 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,99 (1H, t a), 8,43 (1H, s a), 14,5 (1H, s a).
230		526	(CDCl ₃ , δ ppm); 0,97-1,30 (2H, m), 1,69-1,97 (4H, m), 2,09-2,24 (3H, m), 2,61 (1H, d a, J = 9,8 Hz), 2,73-2,86 (2H, m), 3,01 (1H, t a, J = 13,2 Hz), 3,34 (1H, m), 3,54-3,73 (4H, m), 3,87 (1H, m), 3,89 (3H, s), 4,41 (2H, s), 4,69 (1H, d a, J = 12,0 Hz), 6,30 (1H, s), 7,46-7,51 (2H, m), 7,68-7,73 (2H, m), 8,01 (1H, t a), 8,09 (1H, s).

5 Ejemplos 231-232:

Se trataron (S)-4-amino-5-cloro-N-[[4-(4-piperidinilmetil)-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida y los compuestos de ácido carboxílico correspondientes de forma similar al Ejemplo 142 para dar los siguientes compuestos de la Tabla 29 en forma de un sólido amorfo o un polvo.

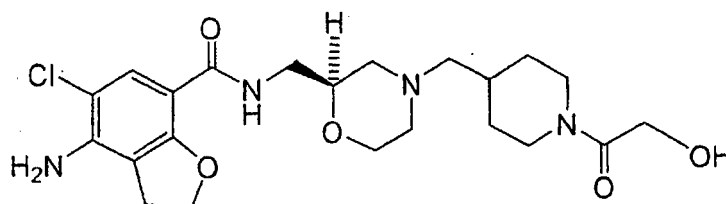


[Tabla 29]

Ejemplo	-B	LC-MS: m/z (MH ⁺)	¹ H RMN
231	Me	451	(CDCl ₃ , δ ppm); 0,99-1,08 (2H, m), 1,59-1,96 (4H, m), 2,08-2,12 (3H, m), 2,08 (3H, s), 2,48-2,64 (2H, m), 2,75 (1H, t a, J = 10 Hz), 3,04 (1H, m), 3,06 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,34 (1H, m), 3,62-3,74 (3H, m), 3,75-3,92 (2H, m), 4,28 (2H, s), 4,59 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 4,78 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,62 (1H, s a), 7,86 (1H, s).
232		507	(CDCl ₃ , δ ppm); 0,94-1,12 (2H, m), 1,68-1,94 (4H, m), 2,02-2,29 (5H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 2,76 (1H, t a, J = 11,0 Hz), 3,03 (1H, m), 3,06 (2H, t, J = 8,5 Hz), 3,19-3,40 (2H, m), 3,62-3,73 (3H, m), 3,82-3,95 (5H, m), 4,01 (1H, t a), 4,27 (2H, s), 4,61 (1H, d a, J = 12,2 Hz), 4,78 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,62 (1H, s a), 7,86 (1H, s).

5 Ejemplo 233:

Preparación de (S)-4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida:



10

En lugar de N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida del Ejemplo 203, los compuestos de partida ópticamente activos correspondientes se trataron de forma similar al Ejemplo 203 para dar el compuesto del título en forma de un sólido amorfo.

15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm); 1,00-1,15 (2H, m), 1,70-1,92 (4H, m), 2,08-2,21 (3H, m), 2,55-2,83 (3H, m), 2,94 (1H, m), 3,06 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,34 (1H, m), 3,47 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 3,62-3,76 (4H, m), 3,87 (1H, d a, J = 11,7 Hz), 4,13-4,20 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,57 (1H, d a, J = 13,2 Hz), 4,78 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,62 (1H, s a), 7,86 (1H, s).

20 Formulación 1: Preparación de comprimidos

Se mezclaron 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-2-etoxibenzamida (5 g), lactosa (80 g), almidón de maíz (30 g), celulosa cristalina (25 g), hidroxipropilcelulosa (3 g), ácido silícico anhidro ligero (0,7 g) y estearato de magnesio (1,3 g) de la forma convencional, granulados y comprimidos para dar 1000 comprimidos en 145 mg/comprimido.

25

Formulación 2: Preparación de polvos

Se mezclaron 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-2-etoxibenzamida (10 g), lactosa (960 g), hidroxipropilcelulosa (25 g) y ácido silícico anhidro ligero (5 g) de la forma convencional para dar polvos.

30

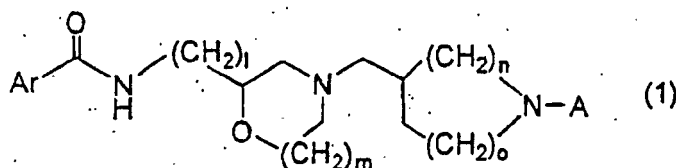
Aplicabilidad industrial

35 El compuesto de la invención muestra fuerte afinidad para el receptor 5-HT₄, puede utilizarse en el tratamiento o prevención de diversas enfermedades tales como las enfermedades del aparato digestivo, incluyendo un síndrome del intestino irritable, un estreñimiento atónico, un estreñimiento habitual, un estreñimiento crónico, un estreñimiento inducido por un fármaco tal como la morfina o un agente antipsicótico, un estreñimiento o disquecia por agentes de

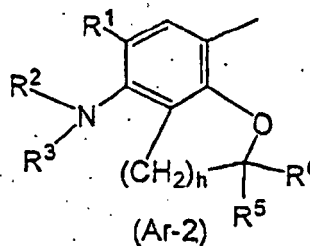
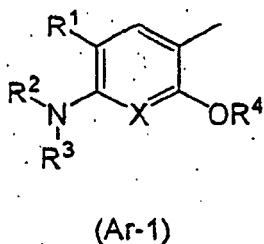
- 5 contraste, dispepsia funcional, gastritis aguda-crónica, esofagitis de reflujo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, neurosis gástrica, íleo paralítico postoperatorio, íleo senil, síndrome postgastrectomía o pseudo-obstrucción intestinal, enfermedades neuropsiquiátricas, incluyendo esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno de memoria o ansiedad, enfermedades del aparato urinario, incluyendo disuria por obstrucción urinaria o agrandamiento de la próstata, y diversas aberraciones funcionales en el aparato digestivo asociadas al tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo anorexia, náuseas, emesis o sensación de abdomen distendido, y pueden ser particularmente útiles como un agente para promover la enterocinesis o un agente para mejorar la función del tracto digestivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



5 donde Ar es un grupo de fórmula (Ar-1) o (Ar-2):



donde R¹ es hidrógeno o halógeno, R² es hidrógeno o alquilo, R³ es hidrógeno, alquilo o alcanilo, R⁴ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquinilo, X es nitrógeno o CH, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada hidrógeno o alquilo, y h es 1, 2 ó 3;

10 1 es 1, 2 ó 3;

m es 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

o es un número entero de 0 a 3, con la condición de que n y o no sean simultáneamente 0;

15 A es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en (1) a (6):

(1) hidrógeno, ciano o formilo;

(2) alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo opcionalmente sustituido o alquinilo opcionalmente sustituido;

(3) -COR⁷, -CSR⁷, -COOR⁷, -SO₂R⁷ o -CO-COR⁷

20 donde R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenoilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido en el que el heterociclilo se une a través de cualquier átomo de carbono en el heterociclo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido en el que el heterociclilo está unido a través de cualquier átomo de carbono en el heterociclo;

(4) -CO-COOR⁸

donde R⁸ es alquilo;

(5) -CONR⁹-OR¹⁰

donde R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes y cada hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquinilo; y

(6) -CONR¹²R¹³, -CSNR¹²R¹³ o -SO₂NR¹²R¹³

30 donde R¹² es hidrógeno o uno cualquiera de los grupos en R⁷, R¹³ es hidrógeno, alquilo, alquenoilo o alquinilo; o tanto R¹² como R¹³ pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno o 1 azufre;

35 con la condición de que si el alquilo, alquenoilo o alquinilo en A o R⁷ está sustituido, entonces el alquilo, alquenoilo y alquinilo estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a) a (d):

(a) halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, carbamoilo o trifluorometilo;

(b) -OR¹⁴, -SR¹⁴, -COR¹⁴, -COOR¹⁴, -O-COR¹⁴, -NR¹⁵-COR¹⁴, -NR¹⁵-COOR¹⁴, -NR¹⁵-SO₂R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶ o -CONR¹⁵SR¹⁶

donde R¹⁴ es alquilo, alquenoilo o alquinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en el siguiente grupo:

(b') halógeno, hidroxilo, carboxi, amino, carbamoilo, -OR¹⁷, -COOR¹⁷, -NR¹⁸-COR¹⁷, -NR¹⁸-COOR¹⁷, -NR¹⁸-

45 SO₂R¹⁷, -NR¹⁸R¹⁹ o -CONR¹⁸R¹⁹ en las que R¹⁷ es alquilo, alquenoilo o alquinilo, R¹⁸ es hidrógeno o alquilo, R¹⁹ es alquilo, alquenoilo o alquinilo, o tanto R¹⁸ como R¹⁹ pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno o 1 azufre, R¹⁵ es hidrógeno, o alquilo, alquenoilo o alquinilo opcionalmente sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los anteriores (b'), R¹⁶ es alquilo,

alquenilo o alquinilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los anteriores (b'), o tanto R¹⁵ como R¹⁶ pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1

5

oxígeno o 1 azufre;
(c) -R²⁰, -OR²⁰ o NR¹⁵-COR²⁰

donde R¹⁵ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R²⁰ es cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente

10

sustituido; y
(d) -R²¹, -OR²¹, -COR²¹, -SR²¹, -SO₂R²¹ o -NR¹⁵-COR²¹

donde R¹⁵ tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R²¹ está opcionalmente sustituido arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15

con la condición de que si el cicloalquilo o cicloalquenilo está sustituido, entonces el cicloalquilo y cicloalquenilo estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los siguientes (e):

(e) halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi u oxo;

con la condición de que si cualquier átomo de carbono en el anillo está sustituido en el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado, el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado, o el heterociclilo que contiene nitrógeno monocíclico saturado o insaturado, entonces los átomos de carbono estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los anteriores (e),

20

con la condición de que si cualquier átomo de nitrógeno en el anillo está sustituido, entonces los átomos de nitrógeno estén opcionalmente sustituidos con los siguientes (f):

25

(f) alquilo, alcanilo, alcoxicarbonilo o alquilsulfonilo;

con la condición de que si el arilo o heteroarilo está sustituido, entonces el arilo y heteroarilo estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes (g) a (i):

30

(g) halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamoilo, -(CH₂)₂-O- o -O-CH₂-O-;

(h) -R¹⁴, -OR¹⁴, -SR¹⁴, -COR¹⁴, -COOR¹⁴, -O-COR¹⁴, -NR¹⁵-COR¹⁴, -NR¹⁵-COOR¹⁴, -NR¹⁵-SO₂R¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶ o -CONR¹⁵R¹⁶

donde R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y

35

(i) fenilo o fenoxi que están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es cloro, bromo o yodo, R⁴ es alquilo, R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y cada hidrógeno o metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R⁴ es metilo, etilo, propilo o isopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno o metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde R² y R³ son hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde 1 es 1 ó 2, m es 1 ó 2, n es 1 ó 2, o es 1 ó 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es cloro o bromo, R² y R³ son hidrógeno, R⁴ es metilo o etilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, h es 1, 1 es 1, m es 1, n es 2, o es 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde A es

(3-1) -COR^{7a}, -COOR^{7a}, -SO₂R^{7a} o -CO-COR^{7a}

donde R^{7a} es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido;

60

con la condición de que si el alquilo, alquenilo o alquinilo en R^{7a} está sustituido, entonces el alquilo, alquenilo y alquinilo estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a-1)

65

a (d-1):

(a-1) halógeno, ciano, hidroxilo, carboxilo, amino o carbamoilo;

(b-1) $-OR^{14a}$, $-COR^{14a}$, COO^{14a} , $-O-COR^{14a}$, $-NR^{15a}-COR^{14a}$, $-NR^{15a}-COOR^{14a}-NR^{15a}R^{16a}$ o $-CONR^{15a}R^{16a}$ donde R^{14a} es alquilo, R^{15a} es hidrógeno o alquilo, R^{16a} es alquilo, o tanto R^{15a} como R^{16a} pueden combinarse entre sí junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico saturado que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre 1 a 3 nitrógeno, 1 oxígeno o 1 azufre, y el átomo de nitrógeno en el heterociclo que contiene nitrógeno monocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanoilo o alcocarbonilo;

(c-1) cicloalquilo que está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi, heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado donde el átomo de carbono en el anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi y el átomo de nitrógeno en el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanoilo o alcocarbonilo; y

(d-1) $-R^{21a}$ o $-NR^{15a}-COR^{21a}$

donde R^{15a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R^{21a} es arilo o heteroarilo, y el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamoilo, ciano, $-R^{14a}$, $-OR^{14a}$, $-COR^{14a}$, $NR^{15a}-COR^{14a}$ o $-NR^{15a}R^{16a}$ donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente;

con la condición de que si el cicloalquilo o cicloalqueno en R^{7a} está sustituido, entonces el cicloalquilo y cicloalqueno estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los siguientes (e-1):

(e-1) halógeno, hidroxilo, alquilo o alcoxi;

con la condición de que si cualquier átomo de carbono en el anillo está sustituido en el heterociclilo monocíclico o bicíclico no aromático insaturado opcionalmente sustituido, y el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado opcionalmente sustituido en R^{7a} , entonces los átomos de carbono estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los anteriores (e-1), y si cualquiera de los átomos de nitrógeno en el anillo está sustituido, entonces los átomos de nitrógeno estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre los siguientes (f-1):

(f-1) alquilo, alcanoilo, alcocarbonilo o alquilsulfonilo;

con la condición de que si el arilo o heteroarilo en R^{7a} está sustituido, entonces el arilo y heteroarilo estén opcionalmente sustituidos con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en los siguientes grupos:

(g-1) halógeno, nitro, hidroxilo, carboxilo, amino, carbamoilo, haloalquilo, haloalcoxi o ciano;

(h-1) $-R^{14a}$, $-OR^{14a}$, $-COR^{14a}$, $-COOR^{14a}$, $-O-COR^{14a}$, $-NR^{15a}-COR^{14a}$, $-NR^{15a}-COOR^{14a}$ o $-NR^{15a}R^{16a}$ donde R^{14a} , R^{15a} y R^{16a} tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y

(i-1) fenilo o fenoxi que están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo y alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde A es

(3-3) $-COR^{7c}$ o $-CO-COR^{7c}$

donde R^{7c} es alquilo opcionalmente sustituido o alqueno opcionalmente sustituido;

con la condición de que si alquilo o alqueno en R^{7c} está sustituido, entonces el alquilo y alqueno estén opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en (a-2) a (d-2):

(a-2) hidroxilo, halógeno, carbamoilo o ciano;

(b-2) $-OR^{14c}$, $-COR^{14c}$, $-COOR^{14c}$, $-O-COR^{14c}$, $-NR^{15c}-COR^{14c}$, $-NR^{15c}R^{16c}$ o $-CONR^{15c}R^{16c}$ donde R^{14c} y R^{16c} son el mismo o diferente alquilo y R^{15c} es hidrógeno o alquilo;

(c-2) cicloalquilo, o heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado donde el átomo de nitrógeno en el heterociclilo monocíclico o bicíclico saturado está opcionalmente sustituido con alquilo, alcanoilo o alcocarbonilo; y

(d-2) $-R^{21c}$ o $-NR^{15c}-COR^{21c}$ donde R^{15c} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, R^{21c} es arilo o heteroarilo, y el arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, haloalquilo, haloalcoxi, amino, carbamoilo, ciano, $-R^{14c}$, $-OR^{14c}$ y $-COR^{14c}$ donde R^{14c} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R^{7c} es alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes (a-3) y (b-3):

(a-3) hidroxilo, carbamoilo o ciano; y

(b-3) $-OR^{14d}$, $-COR^{14d}$, $-COOR^{14d}$, $-O-COR^{14d}$, $-NR^{15d}-COR^{14d}$, $-NR^{15d}R^{16d}$ o $-CONR^{15d}R^{16d}$ donde R^{14d} y R^{16d} son el mismo o diferente alquilo C_{1-3} , y R^{15d} es hidrógeno o C_{1-3} alquilo; o

alqueno C_{2-3} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en los anteriores (a-3) y (b-3), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 4-amino-N-[[4-[(1-(1-azetidincarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-pirrolidinacarbonil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(1-pirrolidinacarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 5 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetiltiocarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilsulfamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilsulfamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-isopropoxibenzamida;
 10 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dietilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-diisopropilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 6-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxipiridin-3-carboxamida;
 N-[[4-[(1-alilmetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(1-pirrolidinacarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 15 carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 carboxamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-etilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 20 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-fenilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metoxifenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(3-trifluorometilfenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 N-[[4-[(1-(3-acetilfenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3,5-dimetilfenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-2-metoxibenzamida;
 25 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3,4-diclorofenil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-bencilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metilbencil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-metoxibencil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(2,4-diclorobencil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-2-metoxibenzamida;
 30 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-fenetil)carbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-metanosulfonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-metanosulfonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(1-propoxycarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 35 N-[[4-[(1-aliloxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-isobutoxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-fenoxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metoxifenoxicarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 N-[[4-[(1-acetoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 40 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(1-ciclopentenocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(2-ciclopropilvinilcarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-[2-(furan-2-il)vinilcarbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-[2-(tiofen-2-il)vinilcarbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]benzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-(3-butenocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 45 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(5-hexenocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-(1,3-butadienocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(1,5-hexadienocarbonil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-[1-(1-propine)carbonil]-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-metoxicarbonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 50 carboxamida;
 N-[[4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-metanosulfonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 carboxamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-benzoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 55 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3-fluorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(3-fluorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-clorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-clorobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-etoxibenzamida;
 4-amino-N-[[4-[(1-(3-bromobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 60 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(2-metilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(3-metilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[[4-[(1-(4-metilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[[4-[(1-(4-metilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(4-etilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;
 65 4-amino-N-[[4-[(1-(terc-butilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-[[4-[(1-(3-hidroxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil]metil]-2-metoxibenzamida;

- 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(4-hidroxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 N-{{4-[(1-(2-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 N-{{4-[(1-(2-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-4-amino-5-cloro-2-etoxibenzamida;
 N-{{4-[(1-(3-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 5 N-{{4-[(1-(4-acetoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(3-metoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(4-metoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-{{4-[(1-(4-metoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(2-fenoxibenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}-metil]benzamida;
 10 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(3-dimetilaminobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxi-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(4-dimetilaminobenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxi-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(4-metoxicarbonilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}-metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(4-fenilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}-metil]benzamida;
 15 4-amino-N-{{4-[(1-(4-amino-3-clorofenilbenzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(2-furancarboil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(1-imidazolcarboil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(1,2-dihidrobenzofuran-7-il)carboil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-
 metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-[(5-metiltiofen-2-il)carboil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]benzamida;
 20 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-[(S)-2-tetrahidrofurilcarboil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-metoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-{{4-[(1-metoxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-{{4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-benzamida;
 25 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 carboxamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(4-piperidinilmetilcarboil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]benzamida;
 N-{{4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-4-amino-5-cloro-2-metoxibenzamida,
 4-amino-N-{{4-[(1-benzoilaminoacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida;
 30 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-cianoacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(3-metoxipropionil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(S)-2-metoxipropionil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxi-benzamida,
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(3-tetrahidrofurilcarboil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}metil]benzamida,
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(1,2-dioxopropil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 35 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(4-oxazolilcarboil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-{{4-[(1-(3-triazolilcarboil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}metil]benzamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(4-cianobenzoil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida;
 N-{{4-[(1-acetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-4-amino-5-cloro-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-carboxamida;
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(3-tetrahidrofurilcarboil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}-metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-
 40 7-carboxamida; y
 4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2,3-dihidrobenzo[b]furan-7-
 carboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 45 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde un átomo de carbono en la posición 2 de morfolinilo
 está en la configuración S.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es (S)-4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-
 50 dimetilcarbamoil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-etoxibenzamida.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es (S)-4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-
 metanosulfonil-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida.
15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es (S)-4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-{{4-[(1-(4-
 55 metil-benzoil)-4-piperidinil)metil]-2-morfolinil}metil]-benzamida.
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es bromhidrato de (S)-4-amino-5-cloro-N-
 {{4-[(1-hidroxiacetil-4-piperidinil)-metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida 2-hidrato.
- 60 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es (S)-4-amino-5-cloro-N-{{4-[(1-(S)-2-
 metoxipropionil)-4-piperidinil]metil]-2-morfolinil}metil]-2-metoxibenzamida.
18. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un agonista del receptor de serotonina 4.

5 20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un agente para promover la enterocinesis o un agente para mejorar la función del tracto digestivo.

21. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento como un agonista del receptor de serotonina 4.

10 22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento como un agente para promover la enterocinesis o un agente para mejorar la función del tracto digestivo.