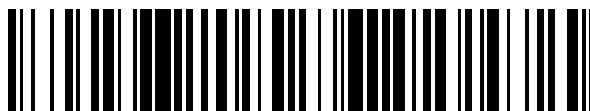


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 415**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 10746028 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2401268**

54 Título: **Derivados de oxiindol con actividad agonista del receptor de motilina**

30 Prioridad:

27.02.2009 US 202430 P
24.12.2009 US 282173 P

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

06.10.2015

73 Titular/es:

RAQUALIA PHARMA INC (100.0%)
1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku
Nagoya-shi, Aichi 450-0003, JP

72 Inventor/es:

SUDO, MASAKI;
IWATA, YASUHIRO;
ARANO, YOSHIMASA;
JINNO, MADOKA;
OHMI, MASASHI y
NOGUCHI, HIROHIDE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 547 415 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

Derivados de oxiindol con actividad agonista del receptor de motilina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de oxiindol de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a procedimientos de preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de los diversos trastornos que están mediados por el receptor de motilina (GPR38).

Técnica anterior

10 GPR38 es un receptor acoplado a proteína G de 7 dominios transmembrana con afinidad elevada por el péptido motilina [Feighner y col., Science 1999, 284, 2184], lo que sugiere que la motilina exógena ejerce toda o la mayoría de su actividad a través de este receptor.

15 La motilina es un péptido de 22 aminoácidos que se encuentra en grandes cantidades en las células de tipo endocrino del tracto gastrointestinal (GI) y especialmente en las zonas del duodeno-yeyuno. Durante el ayuno, se sabe que el péptido está asociado con el inicio de la actividad del complejo de migración de fase III en el estómago [Boivin y col., Dig. Dis. Sci. 1992, 37, 1562], lo que sugiere un papel en los mecanismos de la actividad procinética. La motilina también se libera del intestino durante la alimentación, la alimentación simulada, la distensión gástrica o por la aplicación oral o intravenosa de nutrientes [Christofides y col., Gut 1979, 20, 102; Bormans y col., Scand. J. Gastroenterol. 1987, 22, 781], lo que sugiere papeles adicionales de este péptido en la modulación de los patrones de motilidad durante la alimentación.

20 En animales o en el ser humano, desde hace tiempo se sabe que la motilina incrementa la motilidad GI y estimula el vaciado gástrico y la propulsión intestinal en dirección anal, en condiciones tanto de ayunas como de alimentación. Se piensa que la actividad se debe principalmente a una facilitación de al menos la función excitatoria colinérgica del intestino [Van Assche y col., Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 267], que quizá también implique la activación del nervio vago [Mathis & Malbert, Am. J. Physiol. 1998, 274, G80]. Además, concentraciones más altas de motilina provocan directamente una pequeña contracción muscular [Van Assche y col., Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 267].

25 El antibiótico eritromicina ha mostrado que simula la actividad GI de la motilina, además de sus propiedades antibióticas descritas anteriormente [véase Peeters, en Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia Ed., Herbert MK y col. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51]. Más recientemente, se ha demostrado que la eritromicina activa el receptor GPR38, lo que confirma su capacidad para simular la función de la motilina [Carreras y col., Analyt. Biochem. 2002, 300, 146]. Además, la disponibilidad de este agonista no peptídico del receptor de la motilina ha permitido realizar al menos algunos estudios clínicos con el fin de examinar el potencial clínico de los agonistas del receptor de motilina. Estos estudios han demostrado de forma consistente una capacidad para aumentar el vaciado gástrico en varias afecciones asociadas con gastroparesia, tales como dispepsia funcional y gastroparesia diabética. Además, se ha demostrado que la eritromicina aumenta la presión e el esfínter esofágico inferior en el ser humano, que, junto con el incremento del vaciado gástrico, sugiere un papel en el tratamiento del reflujo gastroesofágico (ERGE). Por último, la eritromicina se ha usado para estimular la actividad propulsora intestinal, lo que encuentra utilidad clínica en el tratamiento de la pseudoobstrucción y en condiciones con alteración de la motilidad colónica [Peeters, in Problems of the Gastrointestinal Tract in Anaesthesia Ed., Herbert MK y col. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999, pp 39-51].

40 En consecuencia, cabe esperar que agonistas del receptor GPR38 imiten la actividad de la motilina o de otras sustancias que actúan en este receptor, tal como eritromicina, y encuentran utilidad clínica en el tratamiento de trastornos GI asociados con hipomotilidad, especialmente los trastornos intestinales funcionales, tales como ERGE, dispepsia funcional (DF) y síndrome del intestino irritable (SII). Los compuestos también serán útiles para el tratamiento de otras afecciones GI, en las que la causa se conoce y en las que la motilidad GI se reduce. Dichas afecciones incluyen estreñimiento, causado por diversas enfermedades tales como las asociadas con neuropatía y/o por la administración de otros fármacos, pseudoobstrucción intestinal, íleo paralítico secundario a cirugía o alguna otra manipulación, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diversas enfermedades tales como diabetes y/o por la administración de otros fármacos o en pacientes alimentados por vía enteral. Es interesante el hecho de la capacidad de la motilina o la eritromicina para activar el nervio vago, la asociación de este nervio con cambios en el comportamiento de alimentación [por ejemplo, Furness y col., Auton. Neurosci. 2001, 92, 28] y la localización cromosómica de GPR38 [basado en Ensembl: 13q21.1 (58,46 – 59,46 Mb)] en los marcadores (D13S257- 13q14.11 a D13S258 en 13q21.33) de un locus asociado con la obesidad [Feitosa et al, Am. J. Hum. Genet. 2002, 70, 72] también sugiere que los agonistas activos en el receptor GPR38 además de estimular la motilidad GI, facilitará los comportamientos de alimentación en al menos los pacientes en los que hay algún grado de supresión del apetito o caquexia. Dicha actividad indica que los agonistas en este receptor encontrarán utilidad clínica en el tratamiento de los síntomas asociados con, por ejemplo, el tratamiento del cáncer o por la presencia del cáncer en sí mismo.

Además de la capacidad de los agonistas del receptor de la motilina para estimular la motilidad GI, la asociación del polimorfismo génico de la motilina con la enfermedad de Crohn [Annese et al., Dig. Dis. ScL 1998, 43, 715-710] y los cambios en la densidad del receptor de la motilina durante la colitis [Depoortere y col., Neurogastroenterol. Motil.

2001, 13, 55] sugiere una utilidad de los agonistas en el receptor de la motilina para el tratamiento de afecciones intestinales inflamatorias en general.

Por último, GPR38 también se encuentra en regiones fuera del tracto GI. Estas áreas incluyen la hipófisis, el tejido adiposo, la vejiga urinaria y determinadas zonas del cerebro. Lo primero sugiere la utilidad clínica en la estimulación de la función de la hipófisis, tal como la liberación de secretagogos de la hormona de crecimiento, la presencia en el tejido adiposo de nuevo sugiere un papel en el control del peso corporal y la presencia en la vejiga urinaria sugiere un papel de los agonistas en este receptor en el tratamiento de la incontinencia. La presencia de GPR38 en el cerebro apoya las utilidades en el GI y la alimentación ya mencionadas pero, además, sugiere una implicación del receptor en un mayor espectro de funciones vagales-hipotalámicas.

- 5 Los documentos WO9410185, EP838469, WO9823629, DE19805822 y US6165985 reivindican derivados de eritromicina dirigidos a GP238 para su uso en trastornos relacionados con la motilidad GI. Los documentos WO9921846, WO0185694, WO0168620, WO0168621 y WO0168622 divulgan una serie de antagonistas de molécula pequeña del receptor GPR38. Los documentos JP07138284 y EP807639 divulgan agonistas peptídicos. Los documentos JP09249620, WO02092592, WO05027637, US2005065156 y Li y col., (2004, Journal of Medicinal Chemistry, 47(7) p1704-1708) divulgan una serie de agonistas de molécula pequeña. Los documentos WO 05012331 y WO 05012332 divulgan compuestos macrocíclicos que son agonistas o antagonistas de los receptores de motilina o de grelina de mamífero. El documento WO 06127252 divulga derivados de eritromicina.

Sumario de la invención

Problema técnico

- 20 Existe la necesidad de proporcionar nuevos agonistas de motilina que puedan ser buenos fármacos. Deben absorberse bien desde el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. No deben ser tóxicos. Además, el candidato a fármaco ideal existirá en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada. En particular, se ha deseado que los compuestos deben unirse fuertemente al receptor de la motilina y mostrar actividad funcional como agonistas. La presente invención
25 proporciona nuevos compuestos que tienen excelentes actividades agonistas de la motilina.

Solución al problema

Los documentos WO08/000729, WO07/007018 y WO07/012479 divulgan una serie de agonistas de molécula pequeña.

- 30 Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos conocidos de las técnicas citadas por la presencia de oxiindol.

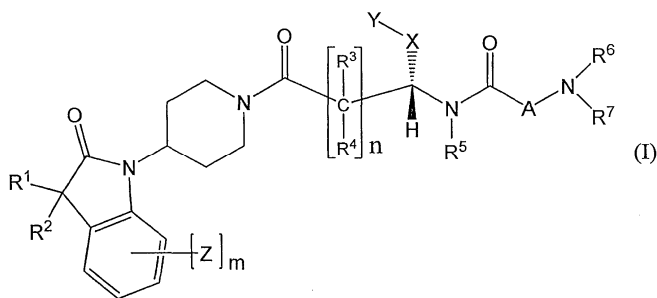
Por consiguiente, el documento WO96/13265 divulga oficialmente compuestos de oxiindol. No obstante, los compuestos son secretagogos de la hormona de crecimiento que son diferentes del agonista de motilina. Además, se piensa todos los compuestos divulgados de la presente invención introducen D-aminoácidos en las moléculas, mientras que los compuestos de la presente invención se caracterizan por introducir L-(alfa, beta, o gamma)-
35 aminoácidos en las moléculas.

El documento WO96/13265 divulga los compuestos sin el resto de L-aminoácido ni actividad agonista de la motilina.

Se ha descubierto una clase estructuralmente de compuestos con el resto de aminoácido de tipo L en las moléculas que proporciona agonistas del receptor de la motilina (GPR38).

Por tanto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos:

- 40 {Quim. 1}

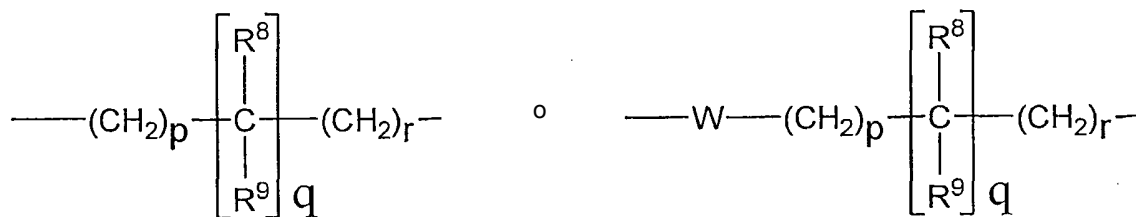


en la que

R¹ se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₇; R² se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₇; o, como alternativa, R¹ y R², junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros que pueden contener oxígeno; R³ y R⁴ son de forma independiente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R⁶ y R⁷ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxi C₁-C₄ alquilo C₁-C₄; o, como alternativa, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros, en el que el anillo de 4 a 6 miembros puede contener nitrógeno u oxígeno, en el que el anillo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄ y di(alquil C₁-C₄)amino; A es

{Quim. 2}



en la que p, q son de forma independiente 0, 1 o 2;

R⁸ y R⁹ son de forma independiente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; dicho alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄ y di(alquil C₁-C₄)amino; o R⁸ y R⁹ pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de C₃-C₇ miembros; o R⁸ y R⁹ pueden unirse de forma independiente a uno o ambos de los grupos R⁸ y R⁹ para formar puentes de alquileo entre el nitrógeno terminal y la porción alquilo de los grupos R⁸ o R⁹, en el que el puente contiene de 1 a 5 átomos de carbono; dicho puente está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 de alquilo C₁-C₄; W es N-R¹⁰, dicho R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

X es alquileo C₀-C₄ o alquileo C₀-C₄-K-alquileo C₀-C₄, en el que K es -O-; dicho alquileo está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄;

Y es hidrógeno o un anillo de 5-10 miembros; dicho anillo está sustituido opcionalmente con hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁-C₄,

alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; cuando X es C₀-Y no es hidrógeno;

Z es halógeno o alquilo C₁-C₄;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; de estos, 0, 1 o 2 se prefieren para m;

n es 0, 1 o 2; de estos, 0 o 1 se prefieren para n;

Asimismo, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la afección o trastornos seleccionados de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, seudo-obstrucción intestinal íleo paralítico secundario a cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diabetes y/o por la administración de otros fármacos, o en pacientes con alimentación enteral, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con cáncer y/o el tratamiento del mismo, caquexia asociada con el apetito/metabolismo e incontinencia.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cada uno como se describe en el presente documento, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable para dicho compuesto y otro agente farmacológicamente activo.

Efectos ventajosos de la invención

En realidad, en la presente invención se confirma que cuando el resto de aminoácido de tipo L está sustituido por el D-aminoácido, la actividad agonista de la motilina disminuye espectacularmente. Como se muestra en la table en la parte experimental, la actividad funcional hacia el receptor de la motilina se ha visto influida por la configuración

absoluta del resto enlazador de aminoácidos no menos de 100-10.000 veces entre un compuesto con un resto de L-aminoácido y los correspondientes compuestos con resto de D-aminoácido.

Descripción de las realizaciones

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" como grupo o parte de un grupo, por ejemplo alcoxi o hidroxialquilo, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado en todas las formas isoméricas. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos 1 y como máximo 4 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo. Los ejemplos de dichos grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi.
- 10 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, preferentemente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono y se ilustra mediante ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- El término "halógeno" hace referencia a flúor (F), cloro (C), bromo (Br) o yodo (I) y el término "halo" se refiere al halógeno:fluoro (-f), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).
- 15 El término "heterociclilo" representa un anillo de 5 o 6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.
- Los ejemplos de dichos grupos heterociclilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo.
- En los compuestos de fórmula (I) existe un átomo de carbono quiral unido a X y, por tanto, los compuestos de fórmula (I) en una estructura plana existen como estereoisómeros. La presente invención se caracteriza por tener un isómero óptico de las formas estereoisoméricas alrededor del átomo de carbono unido a X en los compuestos de fórmula (I), que se ilustra con una línea discontinua del enlace C-X. Las formas estereoisoméricas pretendidas pueden separarse o resolverse una de otra mediante procedimientos convencionales o se puede obtener cualquier isómero dado mediante síntesis estereoselectiva o asimétrica convencional.
- 20 En algunos de los compuestos de fórmula (I) puede haber algunos átomos de carbono quirales aparte del átomo de carbono unido a X. En estos casos, los compuestos de fórmula (I) existen como estereoisómeros. La invención se extiende a todos los isómeros ópticos, tales como las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluidos enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos, tales como racematos. Las formas estereoisoméricas pretendidas pueden separarse o resolverse una de otra mediante procedimientos convencionales o se puede obtener cualquier isómero dado mediante síntesis estereoselectiva o asimétrica convencional.
- 25 Algunos de los compuestos del presente documento pueden existir en varias formas tautoméricas y debe entenderse que la invención abarca todas estas formas tautoméricas.
- 30 Los compuestos adecuados de la invención son:
- (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- 35 (S)-2-amino-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;
- (S)-2-(1-aminociclobutil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida;
- (S)-1-(aminometil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)ciclopropanocarboxamida;
- (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)azetidín-3-carboxamida;
- 40 (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- (S)-2-(1-aminociclopentil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida;
- (S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metil-3-(metilamino)butanamida;
- (S)-3-(ciclopentilamino)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)propanamida;
- 45 (S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((2-metoxietil)(metil)amino)propanamida;
- (S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida;
- (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metilpiperidin-3-

carboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

5 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-3-ciclohexil-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-3-(naftalen-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

10 (1S,3R)-N-((S)-3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-3-o-tolilpropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

15 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metil-amino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metil-amino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-3-(3-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

20 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-3-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

25 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metil-amino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-3-(1-H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metil-amino)ciclopentanocarboxamida;

30 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

35 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-3-(2-clorofenoxi)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

40 (1S,3R)-N-((S)-4-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-4-oxo-3-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(R)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida;

45 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metil-amino)ciclopentanocarboxamida;

(S)-N-(1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il))piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metil-3-(metil-amino)butanamida;

ES 2 547 415 T3

- (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-piperidin-3-il)urea;
- 5 3-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metil-1-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-2-metil)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-3-metil)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-3-metil)urea;
- 10 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida;
- (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-etilpiperidin-4-il)urea;
- (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-3-metil)urea;
- 15 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-piperidin-2-ilmetil)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-piperidin-3-metil)urea;
- (S)-1-(2-amino-2-metilpropil)-3-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)urea;
- (S)-3-(ciclopropil(metil)amino)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
- 20 (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)urea;
- (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea;
- (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
- 25 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)urea;
- (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)urea;
- (S)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
- 30 1-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea;
- (S)-1-(1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea;
- (S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- 35 (S)-N-(3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- (S)-N-(3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- 40 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-3-

carboxamida;

(R)-N-((S)-3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;

5 (R)-N-((S)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;

(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;

10 (S)-N-((S)-3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;

(S)-N-((S)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;

y sales de los mismos.

15 Incluidos dentro del ámbito de los "compuestos de la invención" están todas las sales, solvatos, hidratos, complejos, polimorfos, profármacos, derivados radiomarcados, estereoisómeros e isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido de los mismos. Se apreciará que para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) deberán ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica e incluirán las descritas en J. Pharm. ScL., 1977, 66, 1-19, tales como las sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluensulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas. Además, algunos compuestos que contienen una función ácida, tal como carboxi, pueden aislarse en forma de su sal inorgánica en la que el contraión se puede seleccionar de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, así como de bases orgánicas.

Los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y, si es cristalina, puede estar opcionalmente hidratada o solvatada. La presente invención incluye en su alcance hidratos o solvatos estequiométricos, así como compuestos que contienen cantidades variables de agua y/o disolvente.

Las sales y solvatos que tienen contraponos no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo para usar como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de profármacos. Como se usa en la presente memoria, un "profármaco" de un compuesto de fórmula (I) es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, libera, en último término, el compuesto de fórmula (I) in vivo. La administración de un compuesto de fórmula (I) como profármaco puede permitir al experto en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio de la acción del compuesto in vivo; (b) modificar la duración de la acción del compuesto in vivo; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto in vivo; (d) modificar la solubilidad del compuesto in vivo; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad observada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son química o enzimáticamente escindidos in vivo. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas para los expertos en la técnica.

La invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, yodo y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{123}I y ^{125}I . Los compuestos de la invención que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están incluidos dentro de la alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Son particularmente preferentes los isótopos tritiados, es decir, ^3H , y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía de emisión de positrones y los isótopos de ^{25}I son

particularmente útiles en la SPETC (tomografía computerizada de emisión de un solo fotón), todas útiles en la obtención de imágenes del cerebro. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir ^2H , puede aportar determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un incremento de la semivida in vivo o menores requisitos de dosis y, por tanto, en algunas circunstancias se pueden preferir. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar en general llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos siguientes, y sustituyendo después un reactivo fácilmente disponible marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Las potencias y eficacias de los compuestos de la presente invención para GPR38 se pueden determinar mediante un ensayo indicador sobre el receptor humano clonado como se describe en el presente documento. Los compuestos de fórmula (I) han mostrado actividad agonista en el receptor GPR38 usando el ensayo funcional descrito en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son de utilidad en el tratamiento de afecciones o trastornos mediados por el receptor GPR38. En particular, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son de utilidad en el tratamiento de determinados trastornos GI, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, seudoobstrucción intestinal, íleo paralítico secundario a cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por varias enfermedades, tales como diabetes y/o por la administración de otros fármacos o en pacientes alimentados por vía enteral, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con enfermedades avanzadas tales como cáncer, y otros trastornos tal como incontinencia (en lo sucesivo en el presente documento denominados "Trastornos de la invención").

Debe entenderse que "tratamiento", como se usa en el presente documento incluye profilaxis además de alivio de síntomas establecidos.

Por tanto, la invención también proporciona compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso como sustancia terapéutica, en particular en el tratamiento de los "Trastornos de la invención".

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de los "Trastornos de la invención".

Con el fin de usar los compuestos de Fórmula (I) las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en terapia, se formularán, normalmente, en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. La presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar una composición farmacéutica, comprendiendo el proceso mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante mezclado, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente está adaptada para administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles o supositorios. Generalmente se prefieren las composiciones de administración oral. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitaria y pueden contener excipientes convencionales (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa), cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio), comprimidos lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); y agentes humectantes aceptables (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma de, por ejemplo, suspensión acuosa u oleosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga), vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles, por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sórbico) y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales, sales tampones y agentes edulcorantes, si es adecuado. Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluida se preparan usando un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. Las formulaciones para inyección se

5 pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o en múltiples dosis, usando un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril, opcionalmente con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo agua apirógena estéril, antes de usar. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyectar y esterilizar mediante filtración antes de cargar en un vial o ampolla adecuados, y sellar. De forma ventajosa, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tampón se disuelven en el vehículo. Para potenciar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargar en el vial y eliminar el agua al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan de un modo sustancialmente igual, a excepción de cuando el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y la esterilización no se puede realizar mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar mediante exposición a óxido de etileno antes de suspender en un vehículo estéril. De forma ventajosa, en la composición se incluye un tensioactivo o agente humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

20 Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenden uno o más agentes de dispersión, agentes estabilizantes, agentes de solubilización o agentes de suspensión. También pueden contener un conservante.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

25 Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden formular en forma de preparaciones depot. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados escasamente solubles, por ejemplo en forma de una sal escasamente soluble.

30 Para administración intranasal, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular como soluciones para administración mediante un dispositivo adecuado de dosis unitaria o medida o, como alternativa, como una mezcla en polvo con un vehículo adecuado para administrar usando un dispositivo de dispensación adecuado. Por tanto, los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), depot o rectal, o en una forma adecuada para administración mediante inhalación o insuflación (a través de la boca o la nariz). Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden formular para administración tópica en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas oculares, óticas o nasales). Los ungüentos y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa u oleosa con la adición de un agente espesante y/o gelificante adecuado. Los ungüentos para administración en el ojo se pueden fabricar de forma estéril usando componentes esterilizados.

45 La composición puede contener de 0,1 % a 99 % en peso, preferentemente de 10 a 60 % en peso, del material activo, dependiendo del procedimiento de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la forma habitual con la gravedad de los trastornos, el peso de la persona que lo padece y otros factores similares. No obstante, como guía general, dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de 1,0 a 500 mg o de 1,0 a 200 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar una vez al día o más de una vez al día, por ejemplo dos o tres veces al día.

50 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en preparaciones de combinación. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar en combinación con uno o más compuestos con actividad en la reducción del ácido gástrico; uno o más compuestos con actividad en la reducción del reflujo gastroesofágico; uno o más compuestos con actividad en la reducción de la irritación o inflamación gastroesofágica, especialmente cuando se usan para aliviar la esofagitis erosiva o no erosiva; uno o más compuestos con actividad analgésica; y/o uno o más compuestos con actividad mixta sobre la motilidad y el dolor.

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

60

Todas las publicaciones, incluidas, entre otras, patentes y solicitudes de patentes, que se citan en la presente especificación se incorporan en el presente documento por referencia como si cada publicación individual estuviera individual y específicamente indicada para su incorporación en el presente documento por referencia como si estuviera expuesta completamente. Los ejemplos y descripciones siguientes ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

Síntesis general

A lo largo de la presente solicitud, las siguientes abreviaturas se usan con los significados siguientes:

BOC = t-butiloxicarbonilo

BOP: ¹H-Benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

10 Hexafluorofosfato

CBZ: benciloxicarbonilo

DCC: dicitlohexilcarbodiimida

DMF: N,N-dimetilformamida

EDC: clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida

15 FMOC: 9-fluorenilmetoxicarbonilo

HOBT: 1-Hidroxibenzotriazol

HBTU: Hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HPLC: Cromatografía de líquidos de presión alta

MHz: Megahertzios

20 RMN: resonancia magnética nuclear

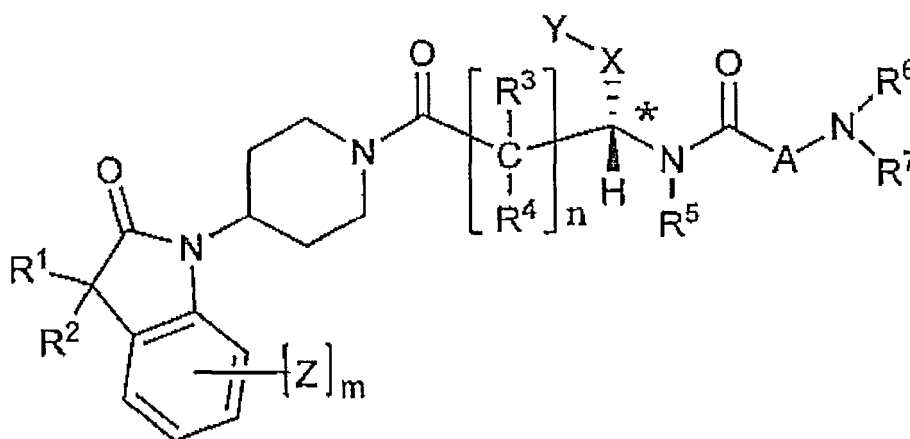
TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía en capa fina

Los compuestos de la presente invención tienen al menos un centro asimétrico como indica con el asterisco en la siguiente fórmula I estructural:

25 {Quim. 3}



(I)

Fórmula I

30 La presente invención se caracteriza por tener un isómero óptico de las formas estereoisoméricas alrededor del carbono con el asterisco. Puede haber centros asimétricos adicionales presentes en la molécula en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá igual a o más de dos isómeros ópticos y se pretende que todos estos isómeros ópticos, por separado, isómeros ópticos puros de los

mismos, están incluidos dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos que tienen una actividad superior al 10^3 como agonista del receptor de motilina y, por tanto, se prefieren, aquellos en los que el sustituyente de -X-Y está debajo y el átomo de hidrógeno está encima del plano de la estructura tal como se representa en la fórmula I.

- 5 Esta configuración corresponde a la presente en el L-aminoácido, que incluye alfa-aminoácido, beta-aminoácido o gamma-aminoácido en el caso de $n = 1$ o 2 de fórmula I, respectivamente. En la mayoría de los casos, también se designa como configuración S, aunque esto variará de acuerdo con el valor de X-Y usado en la preparación de las asignaciones R- o S- estereoquímicas. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía en rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, en caso necesario, que contiene un centro asimétrico de configuración conocida.

La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en vías sintéticas secuenciales o convergentes.

La síntesis que detalla la preparación de los compuestos de fórmula I de un modo secuencial se presenta en los siguientes esquemas de reacción.

- 15 La expresión "condiciones de reacción de acoplamiento peptídico estándar" se usa de forma repetitiva en el presente documento y significa el acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina usando un agente de activación ácido tal como EDC, DCC, HBTU y BOP en un disolvente inerte tal como DMF y diclorometano en presencia de un catalizador tal como HOBT y/o en presencia de una base tal como diisopropiltilenamina o trietilamina.

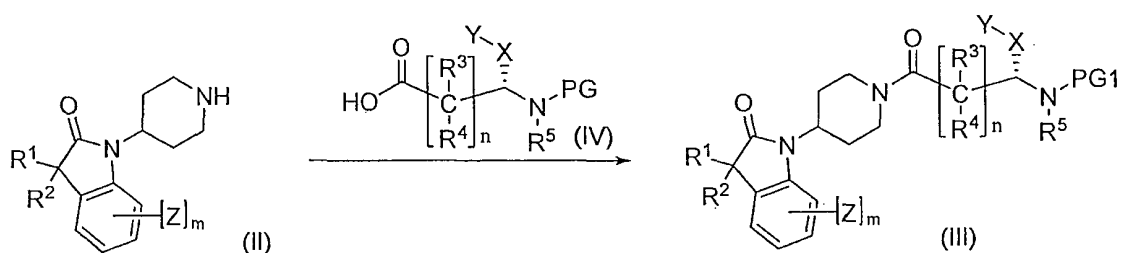
- 20 El término "PG1", como se usa a continuación en el presente documento, quiere decir un grupo protector amino que se selecciona de los grupos protectores típicos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1999). Grupos protectores amino típicos incluyen bencilo, CBZ, Fmoc y BOC. De estos grupos, son preferentes bencilo, CBZ y BOC.

- 25 BOC y bencilo se usaron ampliamente en la síntesis de la presente invención y sus condiciones de eliminación son conocidas por los expertos en la materia. La eliminación de los grupos protectores BOC se lleva a cabo en un disolvente, tal como cloruro de metileno o metano, con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico (HCl). La eliminación de los grupos bencilo y CBZ se puede conseguir mediante una serie de procedimientos, por ejemplo hidrogenación catalítica con hidrógeno en presencia de catalizador de paladio en un disolvente prótico tal como etanol. En los casos en los que la hidrogenación catalítica está contraindicada por la presencia de otra funcionalidad potencialmente reactiva, la eliminación de los grupos CBZ también se puede conseguir mediante tratamiento con una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético o mediante tratamiento con una mezcla de TFA y dimetilsulfuro.

- 30 Los derivados de aminoácido protegido IV están, en muchos casos disponibles comercialmente, cuando el grupo protector amino es PG1, Los derivados de aminoácido protegido IV distintos a los disponibles comercialmente se pueden preparar mediante procedimientos que se encuentran en la literatura (Williams, R. M. Synthesis of Optically Active amino Acids, Pergamon Press: Oxford, 1989).

- 35 Muchas de las piperidinas de oxiindol de fórmula II se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes descritos en los Esquemas 13, 14 y 15. Las habilidades necesarias para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos de reacción resultantes son conocidas para el experto en la técnica. Los procedimientos de purificación incluyen cristalización, cromatografía de fase normal y/o de fase inversa.

40 {Quim. 4}

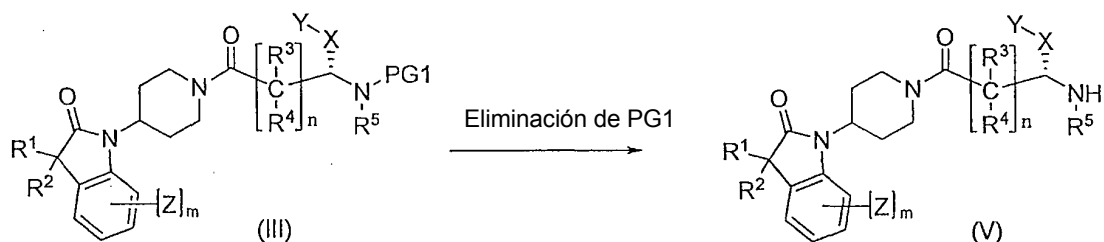


Esquema 1

- 45 Los intermedios de Fórmula III se pueden sintetizar como se describe en el Esquema 1. El acoplamiento de la amina de fórmula II, cuyas preparaciones se describen más adelante si no están disponibles comercialmente, a aminoácidos protegidos de fórmula IV en los que PG1 es un grupo protector adecuado, se lleva a cabo

convenientemente en condiciones de acoplamiento peptídico estándar.

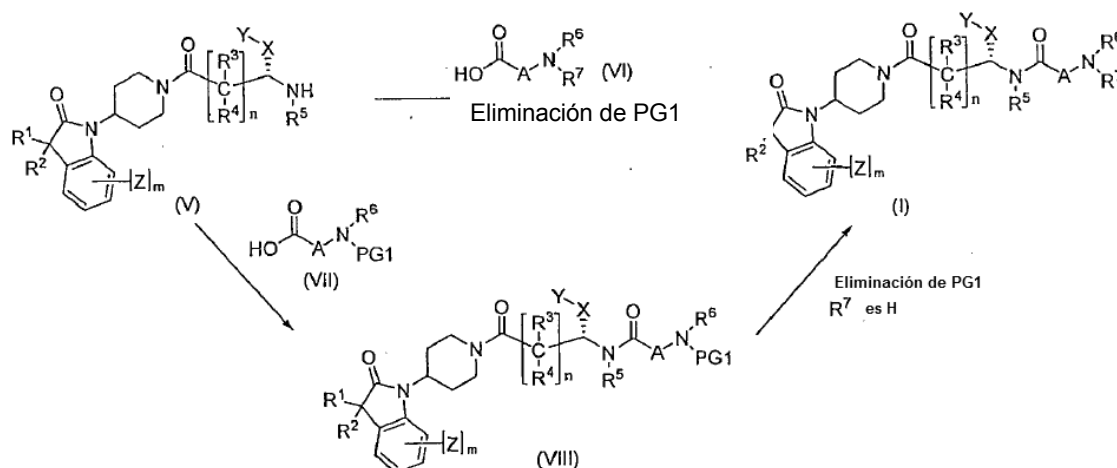
{Quim. 5}



Esquema 2

- 5 La conversión de III en los intermedios V se puede llevar a cabo como se ilustra en el Esquema 2 mediante la eliminación del grupo protector amino (CBZ, BOC, etc.).

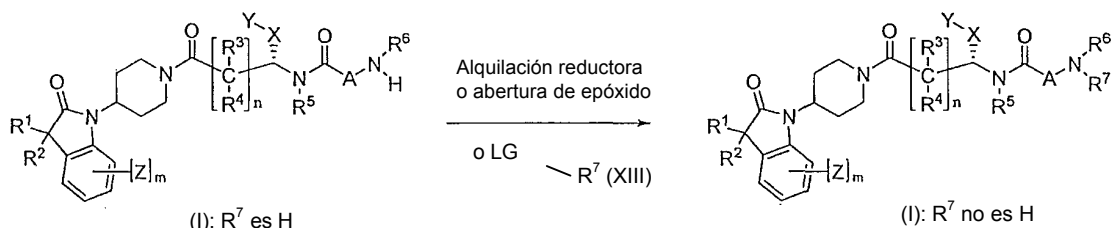
{Quim. 6}



Esquema 3

- 10 Los intermedios de fórmula VI, en los que A está conectado al carbonilo mediante un átomo de carbono - (CH₂)_pCR⁸R⁹(CH₂)_r-como se muestra en el Esquema 3, se pueden acoplar a los intermedios de fórmula V en las condiciones de reacción de acoplamiento peptídico estándar. Los aminoácidos VI, como los aminoácidos VII, están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento conocido en la técnica. Uno de los procedimientos se describe en el ejemplo de trabajo 21. Asimismo, si R⁶ o R⁷ es un hidrógeno, los aminoácidos protegidos VII se usan en la reacción de acoplamiento, en la que PG1 es un grupo protector amino como se ha definido anteriormente. La eliminación de PG1 en VIII para dar I, en la que R⁷ = átomo de hidrógeno (H), puede llevarse a cabo en las condiciones conocidas en la técnica.

{Quim. 7}



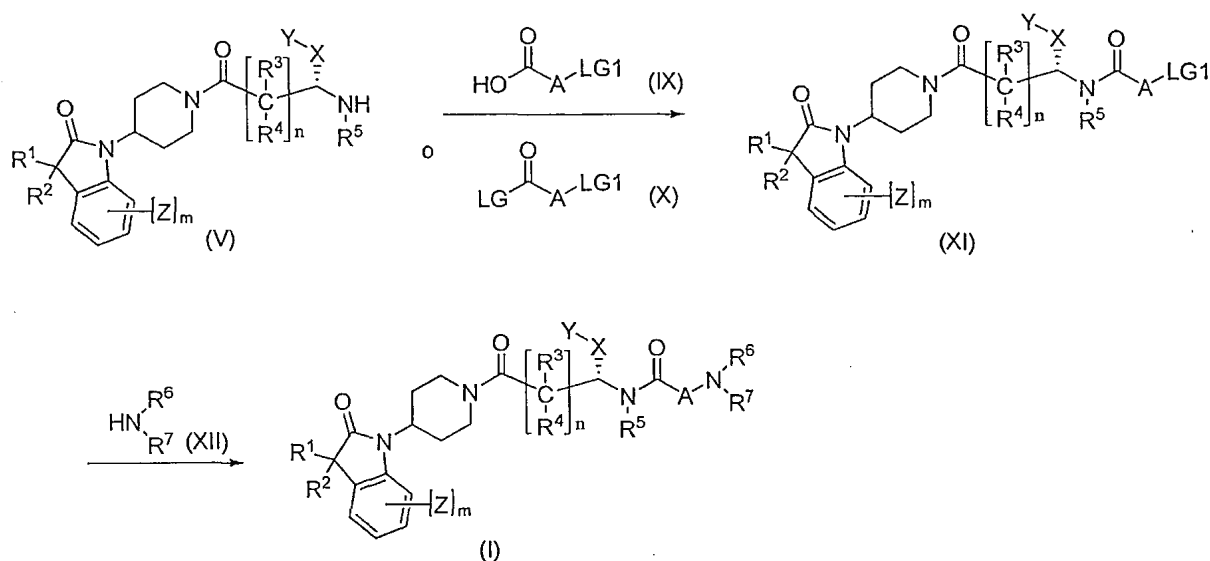
- 20 Los compuestos de fórmula (I) en los que R⁶ y/o R⁷ es un H se pueden elaborar además en nuevos compuestos I, que están sustituidos en el grupo amino como se representa en el Esquema 4. La alquilación reductora de I con un aldehído se lleva a cabo en condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante reducción de la

correspondiente imina o sal de imino, aislada o generada in situ, con hidrógeno en presencia de platino, paladio o catalizadores de níquel o con agentes reductores químicos tales como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio o en un disolvente prótico tal como metanol, etanol o 2-propanol en presencia de una cantidad catalítica de ácido. Como alternativa se puede efectuar una transformación similar mediante una reacción de apertura de epóxido en presencia de una base adecuada en disolvente inerte. Como alternativa se puede efectuar una transformación similar mediante alquilación con el reactivo R^7 -LG en presencia de una base adecuada en disolvente inerte. En la que LG es "grupo saliente", como se usa en el presente documento, y significa un grupo que se puede sustituir por grupos nucleófilos, tales como aminas, metal-amidas y los ejemplos de dichos grupos salientes incluyen átomos de halógeno, grupo alquilsulfonilo y grupo arilsulfonilo, grupo nitrobenzenocarbonilo, grupo perhalobenzenocarbonilo. De estos, son preferentes un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y grupo 4-metilfenilsulfonilo.

Asimismo, el término "base" no es una restricción particular sobre la naturaleza de las bases usadas, y cualquier base usada comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichas bases incluyen: hidróxidos de metales alcalinos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y t-butoxido de potasio; carbonatos de metales alcalinos, tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metales alcalinos, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, picolina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-di-etilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), lutidina y colidina; amidas de metales alcalinos, tales como amida de litio, amida de sodio, amida de potasio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de potasio, diisopropilamida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio y bis(trimetilsilil)amida de potasio. De estos, son preferentes trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DBN, DABCO, piridina, lutidina, colidina, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario y carbonato de cesio.

Las reacciones se efectúan normal y preferentemente en presencia de disolvente inerte. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, THF, y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y nitrobenzeno; amidas, tales como DMF, N,N-dimetilacetamida, y triamida hexametilfosfórica; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinpiridina, N,N-dimetilanilina, y N,N-di-etilanilina; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y butanol; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y sulfolano; cetonas, tales como acetona y dietilcetona. De estos disolventes, incluyendo, pero sin limitarse a, DMF, DMSO, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano y cloroformo son preferentes.

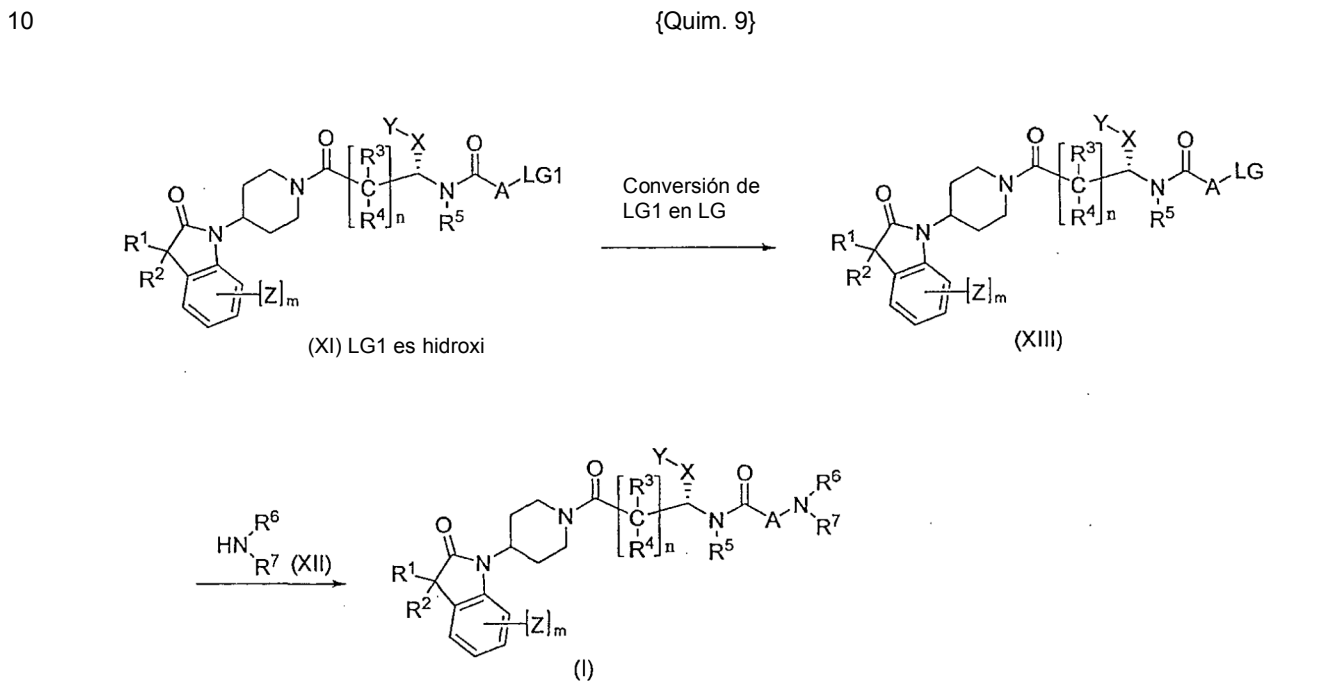
{Quim. 8}



Esquema 5

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante adición nucleofílica del intermedio de la fórmula XI con la amina IX como se muestra en el esquema 5. El intermedio de fórmula XI se puede preparar mediante reacción de acoplamiento con la amina de fórmula V y el ácido de fórmula IX se lleva a cabo en condiciones de la reacción de acoplamiento peptídico estándar, en la que LG1 es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo. Como alternativa, el intermedio de fórmula XI se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento con la amina de fórmula V y el ácido activado equivalente de fórmula X se lleva a cabo en presencia de bases adecuadas en un disolvente inerte.

El compuesto de fórmula XI se convierte en el compuesto diana de fórmula I en presencia de amina XII y base adecuada en disolvente inerte.

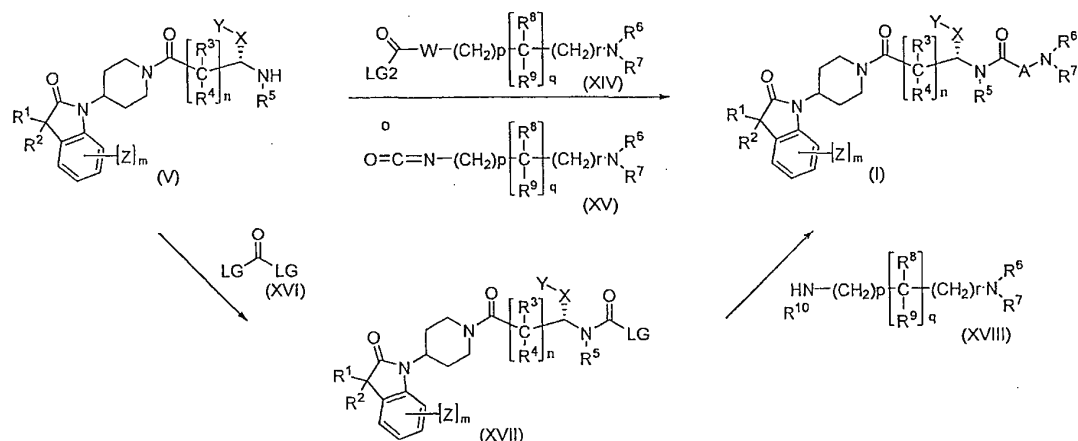


Esquema 6

Cuando LG1 es un grupo hidroxilo, el compuesto de fórmula I se puede preparar mediante el intermedio de fórmula XIII, en el que LG como se ha definido anteriormente como se muestra en el Esquema 6. La conversión del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula XI en el intermedio de fórmula XIII se lleva a cabo en las condiciones de la técnica; por ejemplo, mediante la conversión del grupo hidroxilo en LG con trifenilfosfina y tetrahalometano o N-halosuccinimida en disolvente inerte. Como alternativa, el intermedio electrofílico de fórmula XIII se puede preparar mediante sulfonilación. La conversión en un éster de alquil o arilsulfonilo de fórmula XIII se puede llevar a cabo con el correspondiente cloruro de sulfonilo en presencia de la base adecuada en disolvente inerte.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se muestra en el Esquema 6 mediante la reacción de XIII con el reactivo XII, en el que A-LG es $-(CH_2)_p-C\{(R^8)(R^9)\}_q-(CH_2)_r-1-CHO$.

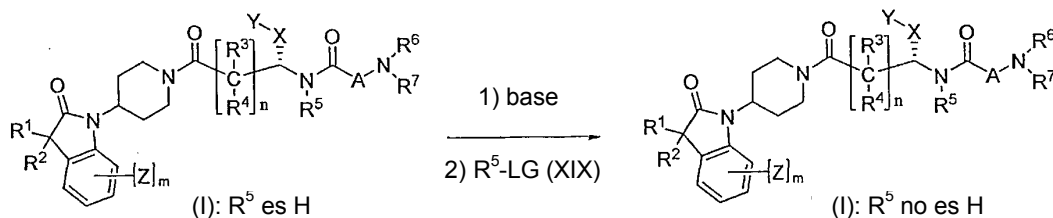
{Quim. 10}



Esquema 7

Los compuestos de fórmula I, en los que A es W-(CH₂)_p-C{(R⁸)(R⁹)_q-(CH₂)_r- y W es N-R¹⁰ o NH se pueden preparar como se muestra en el esquema 7 mediante la reacción de V con el reactivo XIV, en el que LG2 es un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I, imidazol o o-nitrobenzono. Como alternativa, V se puede hacer reaccionar con un isocianato de fórmula XV en un disolvente inerte tal como 1,2-dicloroetano, que tiene como resultado un compuesto de fórmula I en el que W es NH. El compuesto de fórmula I se puede preparar mediante el intermedio de fórmula XVII. El intermedio de XVII se puede preparar mediante la reacción de acoplamiento de fórmula V con el reactivo de fórmula XVI, en la que LG como se ha definido anteriormente, en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte. El intermedio de fórmula XVII se puede aislar o generar in situ. La conversión desde el intermedio de fórmula XVII en el compuesto deseado de fórmula I se lleva a cabo mediante reacción de sustitución nucleofílica de la fórmula XVIII en presencia de una base adecuada en un disolvente inerte.

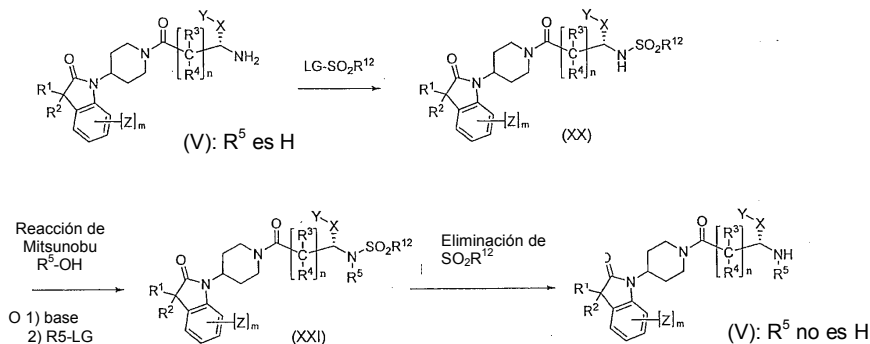
{Quim. 11}



Esquema 8

El compuesto de fórmula (I) en el que R⁵ no es hidrógeno se puede elaborar además en nuevos compuestos I, que están sustituidos en el grupo NH amida como se representa en el Esquema 8. La alquilación del compuesto de fórmula I se lleva a cabo mediante reacción de sustitución nucleofílica del reactivo de fórmula XIX, en la que LG como se ha definido anteriormente, con el compuesto de fórmula I tratado con la base adecuada.

{Quim. 12}

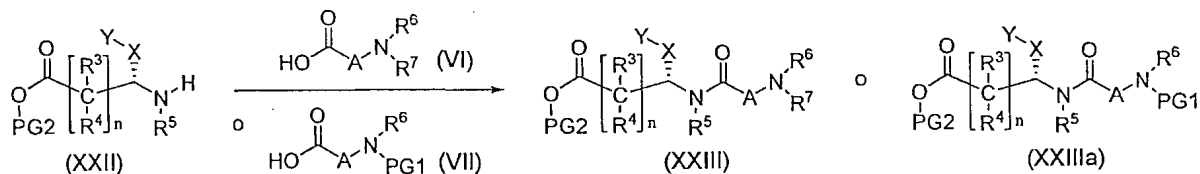


Esquema 9

- El compuesto de fórmula V, en la que R⁵ no es hidrógeno, se puede preparar mediante sulfonamidas de fórmula XX como se muestra en el esquema 9. La preparación de sulfonamida del compuesto XX se lleva a cabo mediante la reacción del compuesto de fórmula V y haluro de alquilsulfonilo o arilsulfonilo, en el que R¹² se selecciona de los típicos grupos protectores sulfonilo descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1999). Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen, sin limitaciones: grupos metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, bencenosulfonilo, 2- o 4-nitrobencenosulfonilo y 2,4-dinitrobencenosulfonilo. De estos grupos se prefieren 2- o 4-nitrobencenosulfonilo y 2,4-dinitrobencenosulfonilo. La eliminación del grupo sulfonilo del compuesto de fórmula XXI se lleva a cabo en las condiciones de los métodos conocidos citados en el mismo.
- El compuesto de fórmula XXI se puede preparar en condiciones de reacción de Mitsunobu, como se define más adelante, a partir de la sulfonamida de fórmula XX y R⁵-OH. Como alternativa, el compuesto de fórmula XXI se puede preparar a partir del compuesto de fórmula XX mediante el mismo procedimiento que se muestra en el esquema 8.
- La reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en presencia de reactivo(s). Asimismo, no hay una restricción particular sobre la naturaleza de los reactivos usados, y cualquier reactivo usado comúnmente en reacciones de este tipo se puede usar igualmente aquí. Los ejemplos de dichos reactivos incluyen pero no se limitan a:
- una combinación de (a1) azodicarboxilato de dialquilo tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de dimetilo (DMAD) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y (a2) trialquilfosfina tal como tributilfosfina (TBP) o tal como triarilfosfina (TPP);
 - una combinación de (b1) tetraalquilazodicarboxamida tal como N,N,N',N'-tetraisopropilazodicarboxamida (TIPA) y N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD) y (b2) trialquilfosfina tal como tributilfosfina (TBP) o triarilfosfina tal como trifenilfosfina (TPP);
 - fosforano tal como cianometiltributilfosforano (CMBP), cianometiltrimetilfosforano y (tributilfosforanilideno)malonato de dimetilo (DMTP).
- La reacción se efectúa normal y preferentemente en presencia de disolvente. No existe una restricción particular sobre la naturaleza del disolvente que se va a emplear, siempre que no tenga un efecto adverso sobre la reacción o los reactivos implicados y que pueda disolver los reactivos, al menos hasta cierto punto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano, y éter de petróleo; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano y dioxano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno y nitrobenceno; amidas, tales como formamida, DMF, N,N-dimetilacetamida y triamida hexametilfosfórica; aminas, tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-pirrolidincarbonilo, N,N-dimetilanilina y N,N-dietilanilina; nitrilos, tales como acetonitrilo y benzonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, y sulfolano. De estos disolventes, son preferentes tolueno, benceno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, acetonitrilo, diclorometano, dicloroetano y cloroformo.
- El compuesto de fórmula V se prepara mediante la eliminación del grupo protector sulfonilo del intermedio de fórmula XXI como se muestra en el Esquema 9 de acuerdo con los procedimientos similares a los descritos en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1999). Las condiciones típicas para la eliminación de los grupos protectores usan, entre otros:
- ácido fuerte, tal como ácido bromhídrico (HBr) (Haskell, B., E., et. al., J. Org. Chem, 41, 159 (1976)), y similares.
 - Nucleófilo fuerte tal como una cantidad excesiva de propilamina, tiobenceno, ácido tioacético) Fukuyama, T., et. al., Tetrahedron Lett., 36, 6373 (1995), Fukuyama, T., et. al., Tetrahedron Lett., 38, 5831 (1997)), y similares.
 - Agente reductor tal como metal de disolución como sodio en terc-butanol (Merlin, P., et. al., Tetrahedron Lett., 29, 1691 (1988) o litio en amoníaco líquido (Heathcock, C. H., et. al., J. Am. Chem. Soc, 108, 5022 (1986), reactivos de hidruro como hidruro de aluminio litio (Bell, K. E., et. al., Tetrahedron Lett., 36, 8681 (1995)), y similares.
- Los compuestos de fórmula general I de la presente invención también se puede preparar de un modo convergente como se describe en los esquemas de reacción 10, 11 y 12. Los derivados de aminoácido protegidos con ácido carboxílico XXI están, en muchos casos, disponibles comercialmente. En el esquema de reacción 10, PG2 es un grupo protector carboxi. El término "grupo protector carboxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo protector que se puede escindir por medios químicos, tales como hidrogenolisis, hidrólisis, electrolisis, o fotolisis, y dichos grupos protectores carboxi se describen en Protective Groups in Organic Synthesis editado por T. W. Greene y col. (John Wiley & Sons, 1999). Los grupos protectores carboxi típicos incluyen, pero no se limitan a:

metilo, etilo, t-butilo, metoximetilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, difenilmetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y aliilo. De estos grupos, son preferentes t-butilo o metilo.

{Quim. 13}

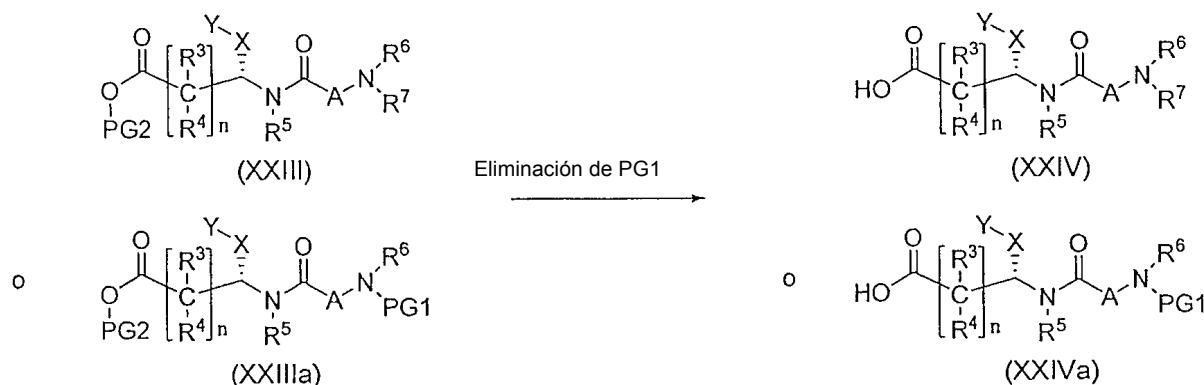


5 Esquema 10

Los intermedios de fórmulas XXIII o XXIIIa se pueden preparar como se muestra en el esquema 10 mediante acoplamiento de ésteres de aminoácidos XXII a los aminoácidos de fórmulas VI o VII. Cuando hay un enlace urea presente en XXIII o XXIIIa, se puede introducir como se ilustra en el esquema 7.

{Quim. 14}

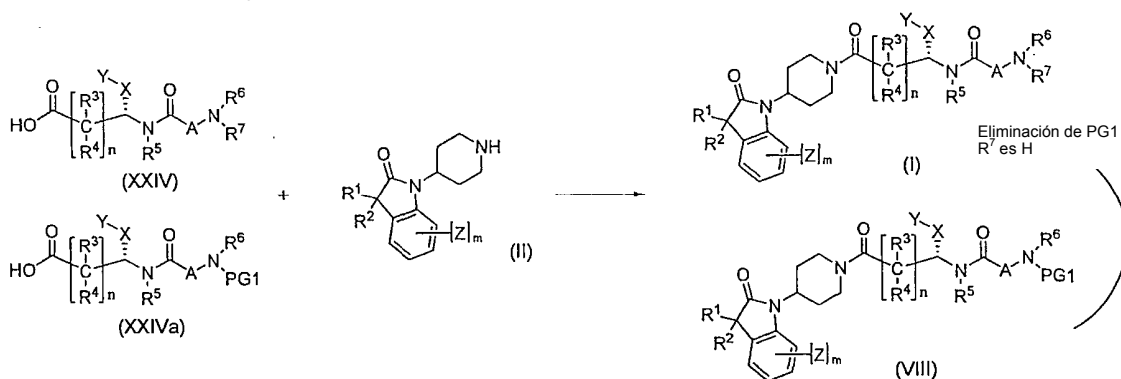
10



Esquema 11

15 La conversión del éster XXIII o XXIIIa en los ácidos intermedios XXIV o XXIVa se puede realizar mediante un número de métodos conocidos en la técnica como se describe en el esquema 11. Por ejemplo, los ésteres de metilo y etilo se pueden hidrolizar con hidróxido de litio o hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en un disolvente prótico como alcohol acuoso, tal como metanol, etanol y 2-propanol. Además, la eliminación del grupo bencilo se puede conseguir mediante una serie de procedimientos reductores que incluyen hidrogenación en presencia de catalizador de paladio en un disolvente prótico tal como metanol. Un éster de aliilo se puede escindir con catalizador de tetrakis-trifenilfosfina paladio en presencia de ácido 2-etilhexanoico en diversos disolventes, incluidos acetato de etilo y diclorometano (véase, J. Org. Chem., 42, 587 (1982)).

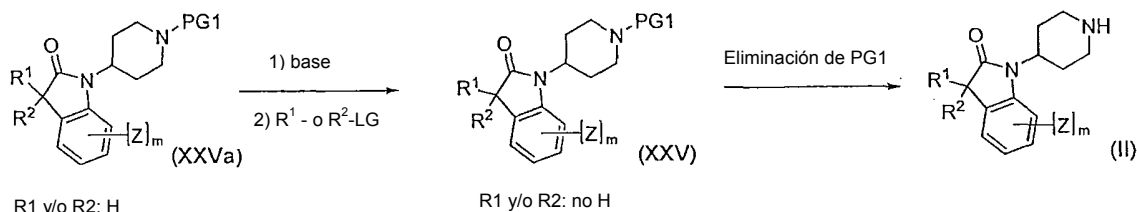
20 {Quim. 15}



Esquema 12

5 El ácido XXIV o XXIVa se puede elaborar después a I o compuesto VIII como se describe en el esquema 12. El acoplamiento de piperidinas de fórmula II a ácidos de fórmula XXIV o XXIVa, en la que PG1 es un grupo protector adecuado como se ha definido anteriormente, se realiza de forma conveniente en las condiciones de la reacción de acoplamiento peptídico estándar. La transformación de VIII en I se consigue mediante la eliminación del grupo protector PG1. Cuando R⁶ y/o R⁷ es hidrógeno, opcionalmente se pueden añadir grupos alquilo sustituidos al átomo de nitrógeno como se describe en el esquema 4.

{Quim. 16}

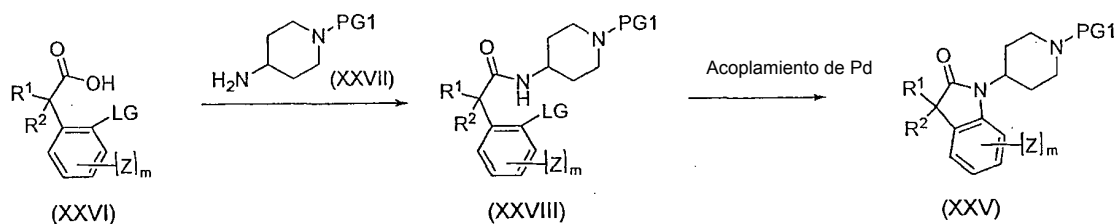


10

Esquema 13

15 Cuando R¹ y/o R² es/son hidrógeno, las piperidinas de fórmula II se pueden preparar a partir de los intermedios, XXVa mediante alquilación y la eliminación posterior del grupo protector PG1 como se muestra en el esquema 13. En el que el grupo saliente, LG y el grupo protector amino, PG1 son como se ha definido anteriormente.

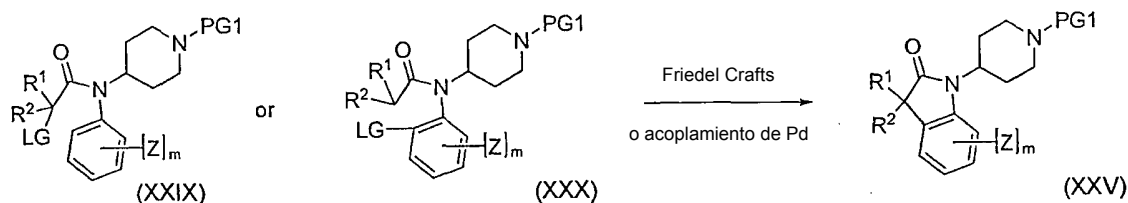
{Quim. 17}



Esquema 14

20 Los compuestos de fórmula XXV se pueden preparar mediante acoplamiento de paladio intermolecular como se muestra en el esquema 14. Los intermedios de la fórmula XXVIII se preparan mediante la reacción de acoplamiento peptídico estándar de ácidos de fórmula XXVI y piperidinas de fórmula XXVII. La reacción de acoplamiento catalizada por paladio se lleva a cabo con el procedimiento conocido (Hoogenband y col., Tetrahedron Lett., 45 (2004) 8535).

{Quim. 18}



Esquema 15

Los compuestos de fórmula XXV se pueden preparar mediante reacción de Friedel-Crafts o acoplamiento de paladio intermolecular como se muestra en el esquema 15. Los protocolos de la reacción de Friedel-Crafts y la reacción de acoplamiento de paladio de fórmula XXIX y XXX se llevan a cabo con procedimientos conocidos (Zaveri, N. y col., J. Med. Chem., 47, (2004), 2973-2976., Buchwald, S., J. Am. Chem. Soc., 125, (2003), 12084-12085., Lee, S. y col., J. Org. Chem. 66 (2001), 3402-3415.) La preparación de los intermedios de fórmula XXIX y XXX se lleva a cabo de acuerdo con los protocolos citados en las literaturas anteriores.

Ejemplos

La invención se ilustra en los ejemplos no limitantes siguientes en los que, a menos que se indique lo contrario: todos los reactivos están disponibles comercialmente, todas las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir en el intervalo de aproximadamente 18-25 °C; la evaporación del disolvente se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida con una temperatura del baño de hasta aproximadamente 60 °C; las reacciones se monitorizaron mediante cromatografía en capa fina (TIC) y los tiempos de reacción se proporcionan solo con fines ilustrativos; la estructura y la pureza de todos los compuestos aislados se garantizaron mediante al menos una de las técnicas siguientes: TIC (placas de TLC recubiertas previamente con gel de sílice 60 F₂₅₄ de Merck o placas de HPTLC de Merck NH₂ F₂₅₄ recubiertas previamente), espectrometría de masas o resonancia magnética nuclear (RMN). Los rendimientos se dan solo para fines ilustrativos. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando gel de sílice de Merck 60 (malla 230-400 de ASTM) o Fuji Silysia Chromatorex (marca comercial registrada) DU3050 (tipo amino, de 30-50 micrómetros) o sílice Biotage (32-63 mm, KP-Sil) o sílice unido a amino de Biotage 35-75 mm, KP-NH). La purificación de compuestos usando HPLC se realizó mediante el siguiente aparato y las siguientes condiciones ("proceso A"); Aparato; columna de sistema Waters MS-trigger AutoPurification™; Waters XTerra C18, 19 X 50 mm, 5 mm de partícula, Procedimiento A; Metanol o acetonitrilo / 0,05 % (v/v) de solución acuosa de ácido fórmico, Procedimiento B; Metanol o acetonitrilo / 0,01 % (v/v) de solución acuosa de amoníaco. La purificación usando HPLC ("Proceso B") se realizó mediante el siguiente aparato y las siguientes condiciones: Aparato; sistema de HPLC preparativa desencadenada por UV, Waters (Columna; XTerra MS C18, 5 micrómetros, 19 x 50 mm o 30 x 50 mm), Detector; UV 254 nm, Condiciones; solución acuosa de acetonitrilo:ácido fórmico al 0,05 % o solución acuosa de acetonitrilo: amoníaco al 0,01 %; 20 ml/min (19 x 50 mm) o 40 ml/min (30 x 50 mm) a temperatura ambiente. Los datos de espectro de masas de baja resolución (ESI) se obtuvieron mediante el aparato siguiente y las condiciones siguientes: Aparato; sistema de HPLC Waters Alliance en espectrómetro de masas ZQ o ZMD y detector UV. Los datos de RMN se determinaron a 270 MHz (espectrómetro JEOL JNM-LA 270) o 300 MHz (JEOL JNM-LA300) usando cloroformo deuterado (99,8 % de D) o dimetilsulfóxido (99,9 % de D) como disolvente a menos que se indique lo contrario, respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno en partes por millón (ppm); las abreviaturas convencionales usadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = ancho, etc. Los símbolos químicos tienen sus significados habituales; microl (microlitro(s)), microg (microgramo(s)), M (mol(s) por litro), l (litro(s)), ml (mililitro(s)), g (gramo(s)), mg (miligramo(s)), mol (mole(s)), mmol (milimol(es)).

Condiciones para determinar el tiempo de retención en HPLC:

Procedimiento A:

Aparato: Waters Acquity Ultra Performance LC en detector TUV y o espectrómetro de masas ZQ
 Columna: Waters ACQUITY C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 micrómetros de partícula
 Temperatura de la columna: 60 °C
 Disolventes:
 A1: Solución acuosa 10 mM de acetato amónico
 B1: acetonitrilo

ES 2 547 415 T3

{Tabla 1}

Tiempo (min)	A1 (%)	B1 (%)
0	95	5
0,1	95	5
0,8	5	95
1	95	5
Tiempo de recorrido		1,5 min
Flujo		1 ml/min

Procedimiento B:

Aparato: Waters Acquity Ultra Performance LC en detector TUV y o espectrómetro de masas ZQ

Columna: Waters SunFire C18, 2,1 x 50 mm, 3,5 micrómetros de partícula

Temperatura de la columna: 40 °C

5 Disolventes:

A: agua

B: acetonitrilo

C: 1 % (v/v) de solución acuosa de ácido fórmico

{Tabla 2}

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)
0	90	5	5
0,5	90	5	5
3,5	0	95	5
4,5	90	5	5
Tiempo de recorrido		5 min	
Flujo		1 ml/min	

Procedimiento C:

10 Aparato: Waters Acquity Ultra Performance LC en detector TUV y o espectrómetro de masas ZQ

Columna: Waters ACQUITY C18, 2,1 x 100 mm, 1,7 micrómetros de partícula

Temperatura de la columna: 60 °C Disolventes:

A1: Solución acuosa 10 mM de acetato amónico

B1: acetonitrilo

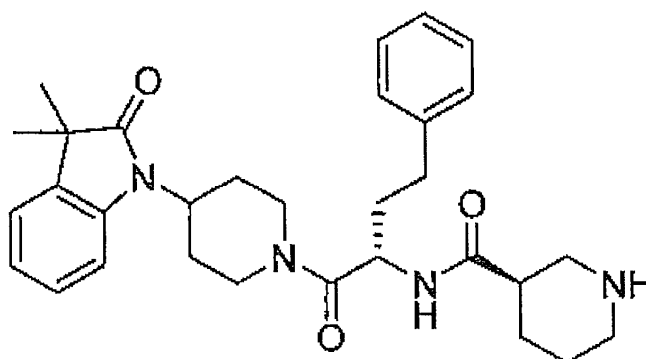
{Tabla 3}

Tiempo (min)	A1 (%)	B1 (%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95

2,3	95	5
	Tiempo de recorrido	3 min
	Flujo	0,7 ml/min

EJEMPLO 1**(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida**

{Quim. 19}



5

Etapa 1.**1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona**

A una solución agitada de N,N-diisopropiletilamina (28,9 ml, 205 mmol) y tetrahidrofurano seco (446 ml) enfriado hasta -78 °C se añadió, gota a gota, n-butil litio (82,3 ml, 205 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos, después gota a gota se añadió 1-(1-bencilpiperidin-4-il)indolin-2-ona (21,0 g, 68,0 mmol, Tetrahedron Letters, 2004, 50, 8535-8537) en tetrahidrofurano (258 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y se añadió yodometano (12,8 ml, 205 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de cloruro amónico acuoso para detener la reacción. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 3). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 10 % de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título (19,0 g, 83 %).

10

15

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,31-7,25 (4H, m), 7,21-7,10 (4H, m), 7,10-6,94 (1H, m), 4,27-4,21 (1H, m), 3,49 (2H, s), 2,97-2,94 (2H, m), 2,44-2,36 (2H, m), 2,11-2,05 (2H, m), 1,62-1,58 (2H, m), 1,28 (6H, s).

20

Etapa 2.**Clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(piperidin-4-il)indolin-2-ona**

1-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (17,0 g, 50,8 mmol, etapa 1) y paladio sobre carbono (19,7 g) se añadieron a etanol (442 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C en atmósfera de hidrógeno durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta aproximadamente 50 ml. Se añadió éter dietílico (200 ml) y la mezcla siguiente se ajustó a un pH 3 con cloruro de hidrógeno saturado en metanol. Los sólidos blancos se filtraron y se secaron al vacío para dar el compuesto del título (7,5 g, 53 %).

25

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,33-7,29 (2H, m), 7,23-7,21 (1H, m), 7,13-7,09 (1 H, m), 4,46-4,40 (1 H, m), 3,59-3,56, (2H, m), 3,26-3,18 (2H, m), 2,83-2,72 (2H, m), 2,01-1,98 (2H, m), 1,34 (6H, s).

Etapa 3.**1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

A una mezcla de clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(piperidin-4-il)indolin-2-ona (2,00 g, 7,12 mmol, EJEMPLO 1, etapa 2) y (S)-N-terc-butoxicarbonil-homofenilalanina (2,09 g, 7,48 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (3,50 ml, 24,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,64 g, 8,55 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (1,16 g, 8,55 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 24 horas. La reacción se detuvo

30

con agua y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con 0,5 mol/l de ácido clorhídrico (40 ml x 3), 0,5 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (40 ml x 2) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró, para dar el compuesto del título (2,79 g, 77 %) como un sólido.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,25-7,08 (7H, m), 7,00-6,95 (2H, m), 5,45-5,35 (1 H, m), 4,75-4,25 (3H, m), 3,80-3,60 (^1H , m), 3,09-2,90 (^1H , m), 2,70-2,55 (3H, m), 2,35-2,15 (2H, m), 2,00-1,60 (4H, m), 1,43-1,41 (9H, pseudo d), 1,29-1,22 (6H, pseudo d).

Etapa 4.

Clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona

- 10 Una mezcla de 1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamoato de (S)-terc-butilo (2,79 g, 5,52 mmol, EJEMPLO 1, Etapa 3) y 1 mol/l de clorhidrato en éter dietílico (25 ml) se agitó a temperatura ambiente. Tras 4 horas, una mezcla de clorotrimetilsilano (2 ml) y metanol (4 ml) se añadió a la suspensión de la reacción. La totalidad de la mezcla cambió a una solución transparente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con éter dietílico y se volvió a concentrar para eliminar el metanol completamente. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico para dar el compuesto del título (2,05 g, 84 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,38-8,25 (3H, m), 7,45-6,74 (9H, m), 4,68-4,56 (2H, m), 4,45-4,10 (^1H , m), 3,63-3,44 (1 H, m), 3,05-2,75 (3H, m), 2,57-2,05 (5H, m), 1,65-1,44 (2H, m), 1,26-1,23 (6H, pseudo d). EM (ESI) m/z: 406 (M+H) +.

Etapa 5.

(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida

- 20 A una solución de clorhidrato de -(S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3 dimetilindolin-2-ona (45 mg, 0,10 mmol, EJEMPLO 1, Etapa 4) se añadieron ácido (R)-N-Boc-piperidin-3-carboxílico (31 mg, 0,14 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1 H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (53 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas, después a temperatura ambiente durante 13 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío.

- 25 Al residuo disuelto en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de recolección con 1 mol/l de amoníaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (22,7 mg, 44 %).

- 30 EM (ESI) m/z: 517 (M+H) +.

Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min. (Procedimiento A).

Ejemplo 1: Procedimiento alternativo

Etapa 1.

- 35 **3-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo**

- 40 A una mezcla de clorhidrato de -(S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3 dimetilindolin-2-ona (500 mg, 1,13 mmol, EJEMPLO 1, etapa 4), ácido (R)-N-Boc-piperidin-3-carboxílico (389 mg, 1,70 mmol) y trietilamina (556 microl, 3,96 mmol) en dimetilformamida (8 ml) se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino)propil carbodiimida (347 mg, 1,81 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (277 mg, 1,81 mmol). Después de agitar durante 17 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) y cromatografía en columna en gel de amina (hexano/acetato de etilo), para dar el compuesto del título (615 mg, 88 %) como un sólido amorfo.

- 45 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,33-7,08 (m, 7H), 7,01-6,85 (m, 2H), 6,68-6,58 (m, ^1H), 5,03-4,93 (m, 1 H), 4,83-4,70 (m, 1 H), 4,52-4,30 (m, 1 H), 4,23-4,06 (m, 2H), 4,04-3,88 (m, 1 H), 3,76 (m, ^1H), 3,11-2,56 (m, 5H), 2,43-2,18 (m, 3H), 2,09-1,57 (m, 8H), 1,48 (s, 9H), 1,38-1,30 (m, 6H). EM (ESI) m/z: 617 (M+H) +.

Etapa 2.

(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida

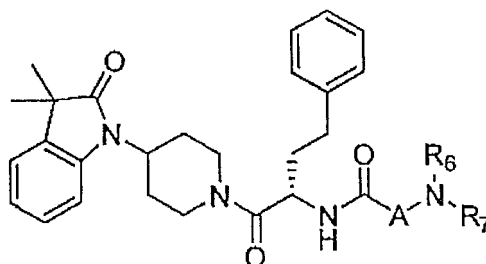
- 50 Una mezcla de 3-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (615 mg, 0,997 mmol, EJEMPLO 1, procedimiento alternativo, etapa 1) y ácido

trifluoroacético (2 ml) se agitó durante 20 minutos y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano y se basificó mediante solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de amina (diclorometano/metanol, gradiente) para dar el compuesto de título (430 mg, 83 %) en forma de un sólido amorfo.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 8,16-7,84 (m, 1 H), 7,55-6,77 (m, 9H), 5,16-4,97 (m, 1 H), 4,88-4,71 (m, ^1H), 4,58-4,26 (m, ^1H), 3,96-3,77 (m, ^1H), 3,26-2,54 (m, 9H), 2,48-2,19 (m, 3H), 2,18-1,18 (m, 14H). EM (ESI) m/z: 517 (M+H)+.

Ejemplo 2-16

{Quim. 20}

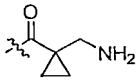
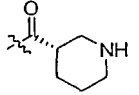


- 10 Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 2-16, se prepararon de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la etapa 5 del EJEMPLO 1, usando el precursor adecuado en lugar de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico.

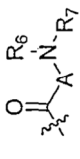
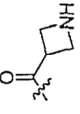
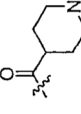
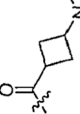
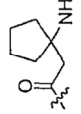
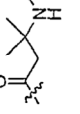
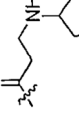
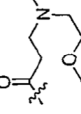
{Tabla 4-A}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min.)	EM (ESI): m/z (M+H)+
2		(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-2-c arboxamida	Procedimiento B	2,17	517
3		(S)-2-amino-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3,3-dimetilbutanamida	Procedimiento B	2,20	519
4		(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)pirrolidin-2-c arboxamida	Procedimiento A	0,75	503
5		(S)-1-amino-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,82	517
6		(S)-2-(1-aminociclobutil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida	Procedimiento A	0,75	517

ES 2 547 415 T3

7		(S)-1-(aminometil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)ciclopropanocarboxamida	Procedimiento A	0,74	503
8		(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento A	0,74	517

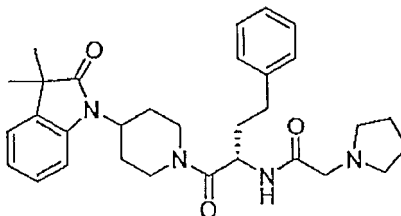
{Tabla 4-B}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H) ⁺
9		(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)azetidín-3-carboxamida	Procedimiento B	2,15	489
10		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento A	0,72	517
11		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)ciclobutanocarboxamida	Procedimiento A	0,72	517
12		(S)-2-(1-aminociclopentil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-fenilbutan-2-il)acetamida	Procedimiento B	2,25	531
13		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metil-3-(metilamino)butanamida	Procedimiento A	0,74	519
14		(S)-3-(ciclopentilamino)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)propanamida	Procedimiento A	0,78	545
15		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)metoxietil)(metilamino)propanamida	Procedimiento B	2,20	549

Ejemplo 17

(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida

{Quim. 21}

5 **Etapa 1.****(S)-2-cloro-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida**

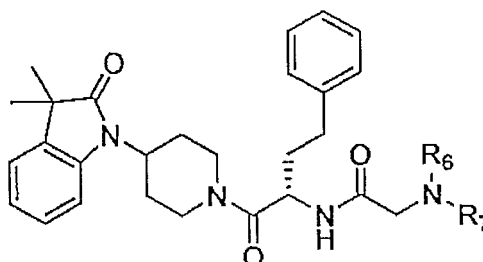
A una solución de cloruro de cloroacetilo (120 microl, 1,49 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió lentamente una mezcla de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (600 mg, 1,36 mmol, EJEMPLO 1, etapa 4) y trietilamina (420 microl, 2,99 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C. Tras 5 minutos, la reacción se inactivó con agua y la mezcla se diluyó con acetato de etilo para separar. La capa orgánica se lavó con agua (x 2) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró, para dar el compuesto del título. El producto se diluyó con 6,0 ml de tetrahidrofurano, para dar 0,226 mol/l de solución de tetrahidrofurano, suponiendo una conversión del 100 %. La solución madre se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/z: 482 M(³⁵Cl)⁺, 484 M(³⁷Cl)⁺.

15 **Etapa 2.****(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)acetamida**

A una solución de pirrolidina (16,9 microl, 0,204 mmol) se añadió (S)-2-cloro-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida (0,226 mol/l de solución de tetrahidrofurano, 300 microl, 0,0679 mmol, EJEMPLO 17, etapa 1) a temperatura ambiente. Después de agitar a 60 °C durante 2 horas, la mezcla se concentró. El residuo se diluyó con metanol (4 ml). El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de recolección con 1 mol/l de amoniaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (12,2 mg, 35 %). EM (ESI) m/z: 517 (M+H)⁺. Tiempo de retención de HPLC: 2,19 min. (Procedimiento B).

Ejemplo 18-19

{Quim. 22}



Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 18-19, se prepararon de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la etapa 1 a 2 del EJEMPLO 17, usando el precursor adecuado en lugar de pirrolidina.

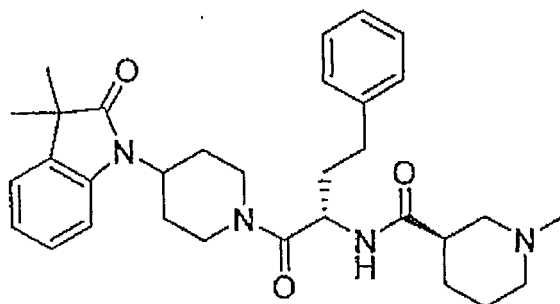
{Tabla 5}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
18		(S)-2-(ciclopentilamino)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida	Procedimiento B	2,24	531
19		N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-2-((R)-3-metil piperazin-1-il)acetamida	Procedimiento B	2,17	546

Ejemplo 20**(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metilpiperidin-3-carboxamida**

5

{Quim. 23}

**Etapa 1****(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metilpiperidin-3-carboxamida**

- 10 Una mezcla de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (30 mg, 0,068 mmol), ácido (R)-N-Boc-piperidin-3-carboxílico (31 mg, 0,14 mmol), trietilamina (29 microl, 0,20 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(¹H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (52 mg, 0,14 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml) y acetato de etilo (6 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso (2 ml x 2), se filtró a través de una columna de sulfato de magnesio y se concentró. Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó durante 10 minutos.

- 15 Tras la eliminación de ácido trifluoroacético, el residuo se diluyó con metanol (4 ml) y la solución se filtró a través de un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.). La columna se lavó con 1 mol/l de amoníaco en metanol (2 ml x 3) y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y metanol (0,15 ml). A la solución se añadió paraformaldehído (6,1 mg, 0,20 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (43 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. Tras 1 hora, a la mezcla se añadió más triacetoxiborohidruro sódico (200 mg) y la mezcla se agitó. Tras 10 minutos, la mezcla se concentró y el residuo se basificó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 ml x 2). La capa orgánica se filtró a través de una columna de sulfato de magnesio y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (17,4 mg, 48 %).

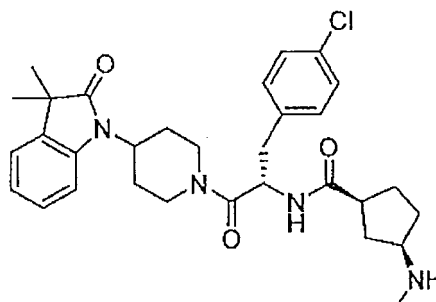
- 25 EM (ESI) m/z: 531 (M+H) +.

Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min. (Procedimiento A).

Ejemplo 21

(1S,3R)-N-((S)-3-(4-clorofenoxi)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida

{Quim. 24}



5

Etapa 1.

Ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)ciclopentanocarboxílico

A una suspensión agitada de hidruro sódico (89 mg, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y dimetilformamida (10 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió ácido (1 S,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxamida (427 mg, 1,86 mmol, documento WO2006/011035) y yodometano (128 microl, 2,05 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. Se añadieron hidruro sódico (178 mg, 4,474 mmol) y yodometano (256 microl, 4.102 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3,5 con 1 mol/l de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50 % de acetato de etilo en hexano que contiene 1,5 % de ácido acético), para dar el compuesto deseado como sólido incoloro (138,0 mg, 31 %).

EM (ESI) m/z: 242 (M-H)⁻.

Etapa 2.

(S)-1-(1-(2-amino-3-(4-clorofenil)propanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona

A una solución de clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(piperidin-4-il)indolin-2-ona (45 mg, 0,10 mmol, EJEMPLO 1, etapa 2) en 3,75 % de trietilamina / N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) se añadieron ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico (32,9 mg, 0,11 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (38 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante 13 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío.

Al residuo disuelto en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de recolección con 1 mol/l de amoniaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío. Los residuos se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3.

(1S,3R)-N-((S)-3-(4-clorofenoxi)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida

A una solución de (S)-1-(1-(2-amino-4-clorofenol)propanoil)piperidin-4-il)-3,3 dimetilindolin-2-ona (EJEMPLO 21, Etapa 2) se añadieron ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)ciclopentanocarboxílico (26,7 mg, 0,11 mmol, EJEMPLO 21, etapa 1) y hexafluorofosfato de 2-(1 H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (53 mg, 0,14 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas, después a temperatura ambiente durante 13 horas. Los volátiles se eliminaron al vacío.

Al residuo disuelto en 1,2-dicloroetano (1 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de

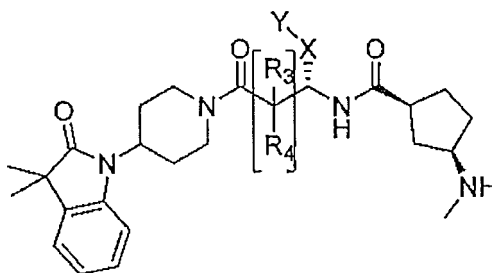
recolección con 1 mol/l de amoníaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (16,2 mg, 29 %).

EM (ESI) m/z: 551 (M+H) +.

Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min. (Procedimiento A).

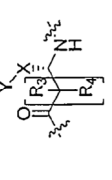
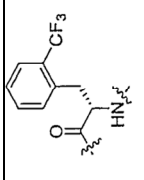
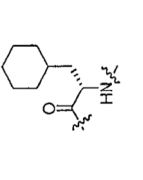
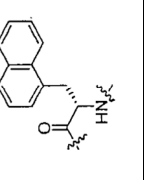
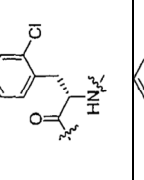
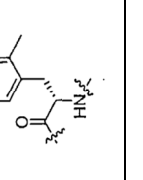
5 **Ejemplo 22-43**

{Quim. 25}

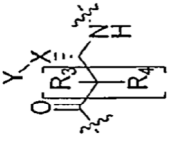
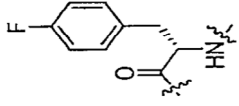


10 Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 22-43, se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 a 3 del EJEMPLO 21, usando el precursor de aminoácido adecuado en lugar de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico.

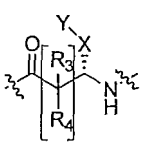
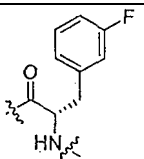
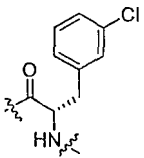
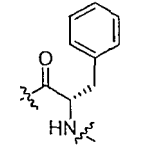
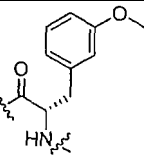
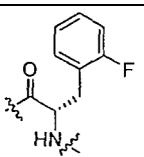
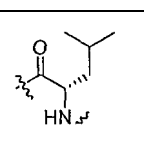
{Tabla 6-A}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H) ⁺
22		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimethyl-2-oxoindolin-1-yl)piperidin-1-yl)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)propil)propan-2-yl)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,75	585
23		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-yl)piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,77	523
24		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-yl)piperidin-1-yl)-3-(naftalen-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,75	567
25		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-yl)piperidin-1-yl)-1-oxopropan-2-yl)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,73	551
26		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-yl)piperidin-1-yl)-1-oxo-3-o-tolilpropan-2-yl)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,73	531

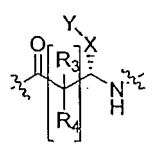
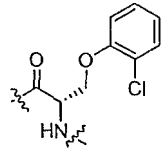
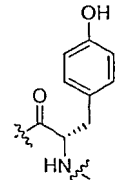
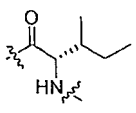
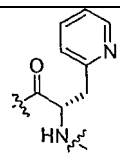
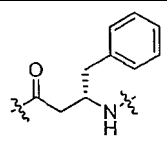
(continuación)

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H) ⁺
27		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,71	535

{Tabla 6-B}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
28		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,71	535
29		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-clorofenil)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,74	551
30		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,7	517
31		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,71	547
32		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,7	535
33		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,7	483

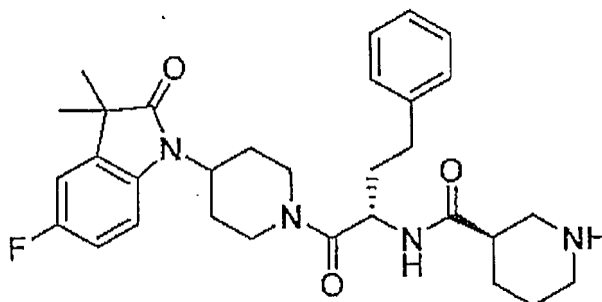
{Tabla 6-D}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
39		(1S,3R)-N-((S)-3-(2-clorofenoxy)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,74	567
40		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,63	533
41		(1S,3R)-N-((2S, 3S)-1-(3-(3,3-dimetil-1,2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-metil-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,69	483
42		(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento A	0,62	504
43		(1S,3R)-N-((S)-4-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,71	531

Ejemplo 44

5 **(R)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida**

{Quim. 26}



Etapa 1.**ácido 2-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-metilpropanoico**

Una mezcla de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-metilpropanoato de metilo (0,529 g, 3,12 mmol, J. Am. Chem. Soc., 2008,130, 15157-15166), hidróxido potásico (3,2 g, 57 mmol), agua (10 ml) y etanol (30 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta aproximadamente 10 ml. La mezcla siguiente se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (0,510 g, 100 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,55-7,51 (^1H , m), 7,18-7,13 (^1H , m), 6,90-6,84 (^1H , m), 1,67 (6H, s).

Etapa 2.**N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-metilpropanamida**

A una solución de ácido 2-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-metilpropanoico (510 mg, 1,95 mmol), EJEMLO 44, etapa 1) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron trifosgeno (197 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (0,288 ml, 2,05 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se añadió gota a gota a una solución de 1-bencil-4-aminopiperidina (372 mg, 1,95 mmol) y trietilamina (0,288 ml, 2,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

Los precipitados se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 0,1 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico, agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 20-100 % de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título (275 mg, 33 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,56-7,52 (1 H, m), 7,32-7,19 (6H, m), 6,92-6,86 (1 H, m), 4,94-4,91 (1 H, m), 3,81-3,78 (^1H , m), 3,45 (2H, s), 2,75-2,71 (2H, m), 2,12-2,04 (2H, m), 1,91-1,86 (2H, m), 1,61 (6H, s), 1,38-1,23 (2H, m). EM (ESI) m/z: 433 (M+H) +.

Etapa 3.**1-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona**

Una mezcla de N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-(2-bromo-5-fluorofenil)-2-metilpropanamida (275 mg, 0,635 mmol, EJEMPLO 44, etapa 2), acetato de paladio (14 mg, 0,063 mmol), ácido fenilborónico (15 mg, 0,13 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil- 2-il)fosfina (30 mg, 0,063 mmol), carbonato potásico (220 mg, 1,6 mmol) y alcohol t-butílico (15 ml) se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 14 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 8-66 % de acetato de etilo en hexano, para proporcionar el compuesto del título (171 mg, 76 %).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,35-7,26 (5H, m), 7,11-7,07 (^1H , m), 6,94-6,89 (2H, m), 4,35-4,25 (^1H , m), 3,56 (2H, s), 3,05-2,98 (2H, m), 2,50-2,34 (2H, m), 2,19-2,09 (2H, m), 1,70-1,63 (2H, m), 1,32 (6H, s). EM (ESI) m/z: 353 (M+H) +. TLC Rf: 0,25 (acetato de etilo/hexano 1:2).

Etapa 4.**5-fluoro-3,3-dimetil-1-(piperidin-4-il)indolin-2-ona**

Una mezcla de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona (171 mg, 0,485 mmol, EJEMPLO 44, etapa 3), hidróxido de paladio (20 % en peso sobre carbono) (85 mg), ácido fórmico (0,372 ml, 9,7 mmol) y etanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora.

Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite (marca comercial registrada). El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron 2 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (1 ml) y agua (15 ml). La mezcla acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título (124 mg, 86 %) como un sólido.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,12-7,07 (^1H , m), 6,98-6,88 (2H, m), 4,40-4,30 (^1H , m), 3,28-3,23 (2H, m), 2,80-2,72 (2H,m), 2,35-2,29 (2H, m), 1,73-1,65 (4H, m), 1,35 (6H, s). EM (ESI) m/z: 263 (M+H)+.

Etapa 5.**1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del EJEMPLO 1 usando 5-fluoro-3,3-dimetil-1-(piperidin-4-il)indolin-2-ona (EJEMPLO 44, etapa 4) en lugar de clorhidrato de 3,3-dimetil-1-(piperidin-4-il)indolin-2-ona.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) 8: 7,32-7,19 (5H, m), 6,95-6,73 (2H, m), 5,50-5,37 (1 H, m), 4,80-4,32 (3H, m), 3,78-3,65 (^1H , m), 3,05-2,90 (^1H , m), 2,73-2,63 (3H, m), 2,28-2,17 (2H, m), 1,96-1,67 (4H, m), 1,49-1,46 (9H, pseudo d), 1,34-1,33 (6H, pseudo d).

EM (ESI) m/z: 524 (M+H) +.

Etapa 6.

(S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 4 del EJEMPLO 1 usando 1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamato (EJEMPLO 44, etapa 5) en lugar de 1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamato. EM (ESI) m/z: 424 (M+H) +.

Etapa 7.

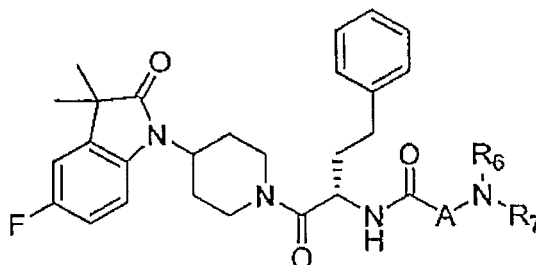
15 **(R)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 5 del EJEMPLO 1 usando 1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamato (EJEMPLO 44, etapa 6) en lugar de 1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamato.

20 EM (ESI) m/z: 535 (M+H) +. Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min. (Procedimiento A).

Ejemplo 45-46

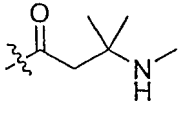
{Quim. 27}



25 Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 45-46, se prepararon de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la etapa 7 del EJEMPLO 44, usando el precursor adecuado en lugar de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico.

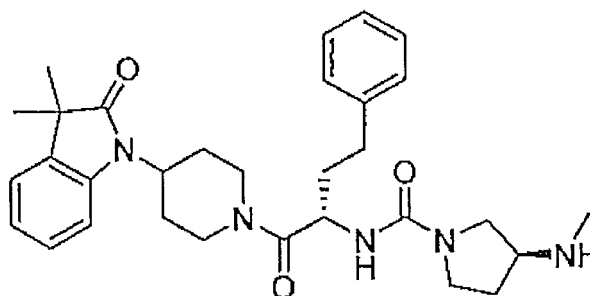
{Tabla 7}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
45		(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida	Procedimiento A	0,75	549

46		(S)-N-(1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metil-3-(metilamino)butanamida	Procedimiento A	0,75	537
----	---	---	-----------------	------	-----

Ejemplo 47**(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

5 {Quim. 28}

**(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

10 A una solución de clorofornato de 4-nitrofenilo (15 mg, 0,075 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió una mezcla de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (30 mg, 0,068 mmol) y trietilamina (20 microl, 0,143 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, a la mezcla se añadieron metil(pirrolidin-3-il)carbarnato de (S)-terc-butilo (27 mg, 0,136 mmol, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006,16,4922-4930) y trietilamina (19 microl, 0,136 mmol) en diclorometano (1 ml). La totalidad de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se concentró al vacío.

15 Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución resultante se agitó durante 20 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de recolección con 1 mol/l de amoniaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (13,6 mg, 38 %). EM (ESI) m/z: 532 (M+H) +.

Tiempo de retención de HPLC: 0,72 min. (Procedimiento A).

Ejemplo 47: procedimiento alternativo**Etapas 1.****(S)-1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamoil)pirrolidin-3-il(metil)carbarnato de terc-butilo**

25 A una mezcla de clorofornato de 4-nitrofenilo (227 mg, 1,13 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió una mezcla de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (500 mg, 1,13 mmol) y trietilamina (0,32 microl, 2,26 mmol) en diclorometano (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

30 Después, a la mezcla se añadió una mezcla de metil(pirrolidin-3-il)carbarnato de (S)-terc-butilo (239 mg, 1,13 mmol, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 4922-4930) y trietilamina (0,32 ml, 2,26 mmol) en diclorometano (6 ml) y la solución resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con solución acuosa de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto de título (475 mg, 67 %) en forma de un aceite incoloro.

35 RMN de ¹H (CDCl₃) 8: 7,34-7,12 (7H, m), 7,09-6,83 (2H, m), 5,29-5,20 (1 H, m), 4,98-4,68 (2H, m), 4,59-4,27 (1H,m), 3,85-3,71 (1H, m), 3,68-3,50 (2H, m), 3,39-3,17 (2H, m), 3,12-2,92 (1H, m), 2,87-2,58 (7H, m), 2,46-2,18 (2H, m), 2,18-1,60 (6H, m), 1,48 (9H, s), 1,35 (6H, s a).

EM (ESI) m/z: 632 (M+H)⁺, 630 (M-H)⁻.

Etapa 2.

(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida

- 5 Una mezcla de (S)-1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-ilcarbamoyl)pirrolidin-3-il(metil)carbamato de terc-butilo (267 mg, 0,42 mmol, EJEMPLO 47: Procedimiento alternativo, etapa 1) en diclorometano-ácido trifluoroacético (1: 1, 6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó mediante HPLC preparativa (32-96 % de metanol en solución acuosa al 0,01 % de amoniaco) y mediante cromatografía en columna en gel de amina para dar el compuesto de título (209 mg, 93 %) en forma de un aceite incoloro.

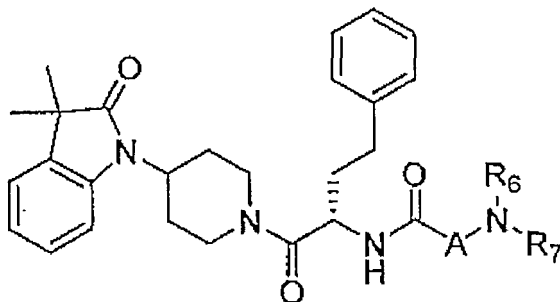
15 RMN de ¹H (CDCl₃) 8: 7,34-7,11 (7H, m), 7,10-6,82 (2H, m), 5,29-5,18 (¹H, m), 5,00-4,88 (¹H, m), 4,80-4,72 (1 H, m), 4,59-4,27 (1 H, m), 3,85-3,74 (1 H, m), 3,66-3,45 (2H, m), 3,45-3,10 (3H, m), 3,10-2,94 (1 H, m), 2,83-2,57 (3H, m), 2,46 (3H, s a), 2,45-1,55 (9H, m), 1,34 (6H, s a).

EM (ESI) m/z: 532 (M+H)⁺, 530 (M-H)⁻.

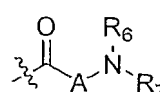
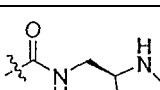
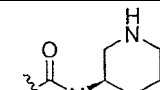
Ejemplo 48-66

- 20 Los ejemplos siguientes, 48-66, se prepararon de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el EJEMPLO 47, usando los precursores adecuados como se indica en la tabla, en lugar de metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-ter-butilo.

{Quim. 29}



{Tabla 8-A}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H) ⁺
48		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea	Procedimiento A	0,73	532
49		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-piperidin-3-il)urea	Procedimiento A	0,73	532

50		3-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metil-1-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea	Procedimiento B	2,19	546
51		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-2-ilmetil)urea	Procedimiento A	0,74	532
52		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-3-ilmetil)urea	Procedimiento A	0,71	518
53		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-3-ilmetil)urea	Procedimiento A	0,71	532
54		(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida	Procedimiento B	2,19	532

{Tabla 8-B}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
55		(S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-etilpiperidin-4-il)urea	Procedimiento A	0,75	560
56		(S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea	Procedimiento A	0,73	546
57		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-3-ilmetil)urea	Procedimiento A	0,71	518
58		(S)-1-(azetidin-3-il)-3-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)urea	Procedimiento A	0,71	504
59		3-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metil-1-((R)-pirrolidin-3-il)urea	Procedimiento A	0,73	532

60		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-piperidin-2-ilmetil)urea	Procedimiento C	1,72	546
61		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-piperidin-3-ilmetil)urea	Procedimiento C	1,64	546

{Tabla 8-C}

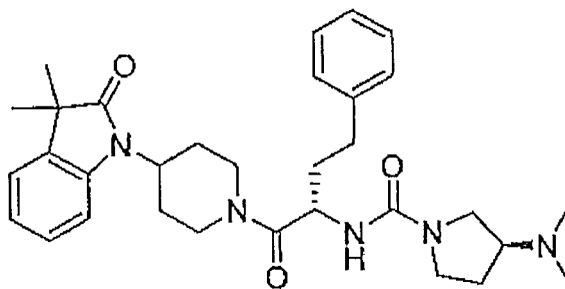
Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
62		(S)-1-(2-amino-2-metilpropil)-3-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)urea	Procedimiento A	0,73	520
63		(S)-3-(ciclopropil(metil)amino)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)pirrolidin-1-carboxamida	Procedimiento A	0,83	572
64		(S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)urea	Procedimiento A	0,74	546
65		(S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea	Procedimiento A	0,72	520
66		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3,3-dimetilpiperazin-1-carboxamida	Procedimiento A	0,73	546

Ejemplo 67

(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida

5

{Quim. 30}

**Etapla 1.**

5 **(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

A una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (15 mg, 0,075 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió una mezcla de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (30 mg, 0,068 mmol) y trietilamina (20 microl, 0,143 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, a la mezcla se añadieron metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo (27 mg, 0,136 mmol, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16,4922-4930) y trietilamina (19 microl, 0,136 mmol) en diclorometano (1 ml). La totalidad de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se concentró. Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución resultante se agitó durante 20 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de recolección con 1 mol/l de amoniaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío.

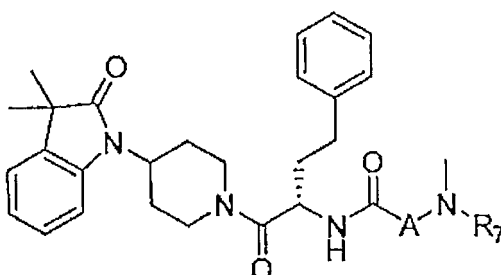
El residuo se disolvió en metanol (2 ml). A la solución se añadió paraformaldehído (20 mg, 0,68 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (72 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, a la mezcla se añadieron 2 gotas de ácido acético, seguido de triacetoxiborohidruro (72 mg, 0,34 mmol). Tras 1 hora, la mezcla se concentró y el residuo se basificó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de una columna de sulfato de magnesio y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (10,4 mg, 28 %).

EM (ESI) m/z: 546 (M+H) +.

Tiempo de retención de HPLC: 0,75 min. (Procedimiento A).

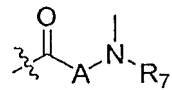
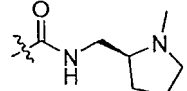
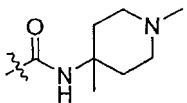
Ejemplo 68-69

25 {Quim. 31}



Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 68-69, se prepararon de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en el EJEMPLO 67, usando el precursor adecuado en lugar de metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-ter-butilo.

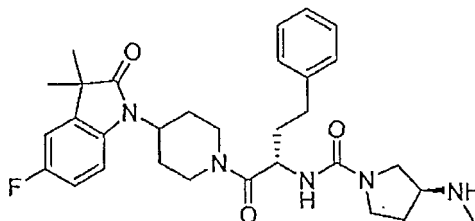
{Tabla 9}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
68		1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)urea	Procedimiento B	2,19	546
69		(S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)urea	Procedimiento B	2,19	560

Ejemplo 70

5 **(S)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

{Quim. 32}

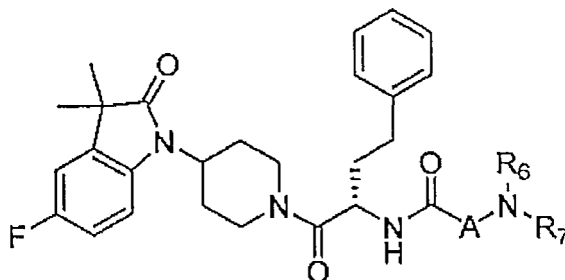


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 1 del EJEMPLO 47 usando (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona (EJEMPLO 44, etapa 6) en lugar de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3 dimetilindolin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 550 (M+H)+. Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min. (Procedimiento A).

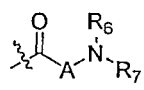
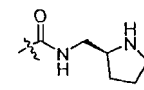
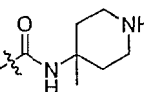
Ejemplo 71-72

{Quim. 33}



15 Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 71-72, se prepararon de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la etapa 1 del EJEMPLO 67, usando (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-5-fluoro-3,3-dimetilindolin-2-ona (EJEMPLO 44, etapa 6) y el precursor amina adecuado en lugar de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3 dimetilindolin-2-ona y metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo, respectivamente.

{Tabla 10}

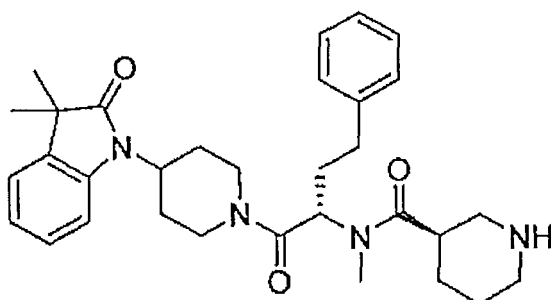
Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
71		1-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-2-il-metil)urea	Procedimiento A	0,75	550
72		(S)-1-(1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea	Procedimiento A	0,74	564

Ejemplo 73

(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-N-metilpiperidin-3-carboxamida

5

{Quim. 34}

**Etapas 1.**

(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-2-nitrobenzenosulfonamida

- 10 A una solución de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (1,00 g, 2,26 mmol, EJEMPLO 1, etapa 4) en diclorometano (10 ml) se añadió trimetilamina (954 microl, 6,79 mmol) y cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (501 mg, 2,26 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico 1 mol/l de ácido clorhídrico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto de título (1,26 g, 94 %) en forma de un sólido amorfo.

RMN de ¹H (CDCl₃) 8: 8,20-7,62 (m, 4H), 7,39-7,10 (m, 7H), 6,84-6,78 (m, 1 H), 6,66-6,48 (m, 1 H), 4,56-3,97 (m, 3H), 3,50-3,30 (m, 1 H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,56-1,80 (m, 8H), 1,46-1,31 (m, 6H).

Etapas 2.

- 20 **(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida**

- 25 A una mezcla de (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-2-nitrobenzenosulfonamida (1,26 g, 2,13 mmol, EJEMPLO 73, etapa 1), metanol (519 microl, 12,8 mmol), trifenilfosfina (1,12 g, 4,27 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,2 mol/l de solución de tolueno, 3,88 ml, 8,53 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas se concentró la mezcla y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo), para dar una mezcla del

compuesto del título y óxido de trietilfosfina (3,30 g).

EM (ESI) m/z: 605 (M+H) ⁺.

Etapa 3.

(S)-3,3-dimetil-1-(1-(2-metilamino)-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)indolin-2-ona

5 A una solución de (S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida (3,30 g, con óxido de trietilfosfina como impureza, EJEMPLO 73, etapa 2) en dimetilformamida (10 ml) se añadieron ácido mercaptoacético (491 mg, 5,33 mmol) e hidróxido de litio (447 mg, 10,7 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y una
10 solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturado. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con diclorometano (10 ml) y a la solución se añadió cloruro de hidrógeno en metanol. Después se concentró la mezcla. El residuo se diluyó con metanol y se mezcló con un gel de intercambio de cationes fuertes (BondeSil (marca comercial registrada) SCX, 40 g, Varian Inc.). El gel se filtró y se lavó con 1 mol/l de amoníaco en metanol y la solución se concentró, para dar el compuesto del título (636 mg, 71 %).

15 EM (ESI) m/z: 420 (M+H) ⁺.

RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 7,33-7,12 (m, 7H), 7,09-7,00 (m, 1 H), 6,93-6,85 (m, 1 H), 4,94-4,79 (m, 1 H), 4,49-4,31 (m, 1 H), 3,68-3,51 (m, 1 H), 3,43-3,27 (m, 1 H), 3,07-2,55 (m, 4H), 2,55-2,12 (m, 5H), 1,94-1,51 (m, 5H), 1,40-1,32 (m, 6H).

Etapa 4.

20 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-N-metilpiperidin-3-carboxamida

A una solución de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (44 mg, 0,1 mmol, EJEMPLO 73, etapa 3) en 3,75 % de trietilamina / N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) se añadieron ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (25,2 mg, 0,110 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(¹H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (57 mg, 0,150 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 13 horas más. Los volátiles se eliminaron al vacío.

El residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de recolección con 1 mol/l de amoníaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (4,3 mg, 8 %).

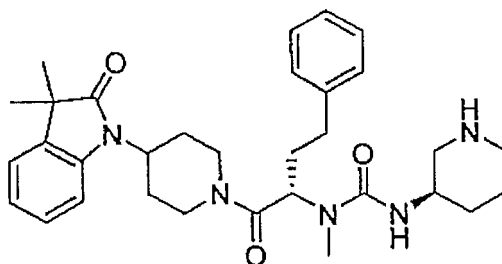
EM (ESI) m/z: 531 (M+H) ⁺.

Tiempo de retención de HPLC: 0,74 min. (Procedimiento A).

35 Ejemplo 74

1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metil-3-((R)-piperidin-3-il)urea

{Quim. 35}



Etapa 1.

40 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metil-3-((R)-piperidin-3-il)urea

A una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (14 mg, 0,072 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió una mezcla de clorhidrato de 3-aminopiperidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (14 mg, 0,072 mmol) y trietilamina (10 microl, 0,072 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la solución se añadió a una solución de (S)-3,3-dimetil-1-(1-(2-(metilamino)-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)indolin-2-ona (20 mg, 0,048 mmol, EJEMPLO 73, etapa 3) y trietilamina (13 microl, 0,095 mmol) en diclorometano (1 ml). La totalidad de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó sobre un cartucho de intercambio de cationes fuertes (BondElute (marca comercial registrada) SCX, 1 g/6 ml, Varian Inc.), y la matriz de fase sólida se aclaró con metanol (6 ml). La mezcla bruta se eluyó en un tubo de recolección con 1 mol/l de amoniaco en metanol (6 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CL-EM preparativa, para dar el compuesto del título (2,3 mg, 9 %).

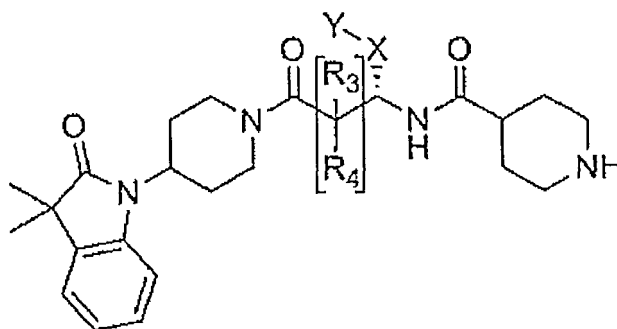
EM (ESI) m/z: 546 (M+H)⁺.

Tiempo de retención de HPLC: 0,73 min. (Procedimiento A).

Ejemplo 75-81

15

{Quim. 36}



20

Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 75-81, se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 a 3 del EJEMPLO 21, usando el precursor de aminoácido adecuado y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico en lugar de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico y ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)ciclopentanocarboxílico, respectivamente.

{Tabla 11-A}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H) ⁺
75		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento C	1,44	501
76		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento C	1,45	519

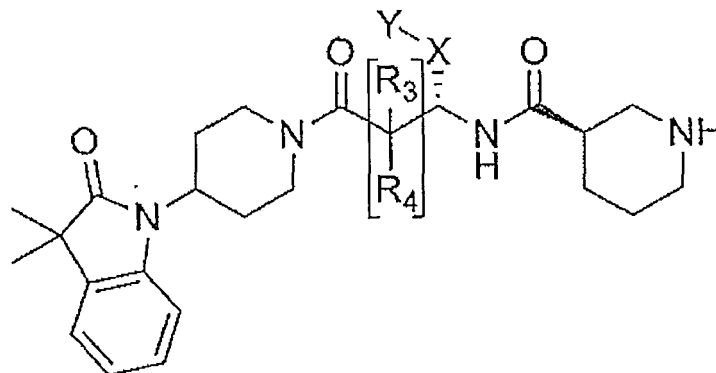
77		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento C	1,46	519
78		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento C	1,55	569
79		(S)-N-(3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento C	1,50	535
80		(S)-N-(3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento C	1,54	535

{Tabla 11-B}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
81		(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)piperidin-4-carboxamida	Procedimiento C	1,41	467

Ejemplo 82-88

{Quim.37}



- 5 Los ejemplos siguientes, EJEMPLO 82-88, se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 a 3 del EJEMPLO 21, usando el precursor de aminoácido adecuado y ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico en lugar de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico y ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)ciclopentanocarboxílico, respectivamente.

10

{Tabla 12-A}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H)+
82		(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento C	1,46	501
83		(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento C	1,47	519
84		(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento C	1,48	519

85		(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento C	1,57	569
86		(R)-N-((S)-3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento C	1,52	535

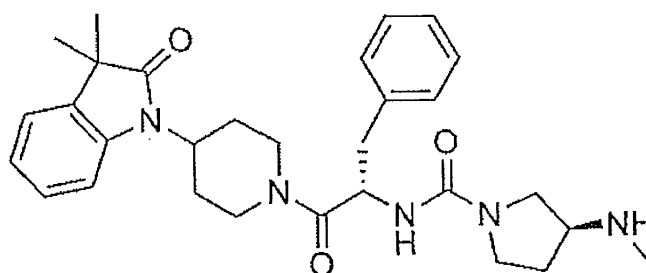
{Tabla 12-B}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de de retención	EM (ESI): m/z (M+H)+
87		(R)-N-((S)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento C	1,58	535
88		(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3,3-dimetil-oxobutan-2-il)piperidin-3-carboxamida	Procedimiento C	1,44	467

Ejemplo 89

5 (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilpropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida

{Quim. 38}



Etapa 1.

(S)-1-(1-(2-amino-3-fenilpropanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la etapa 2 del EJEMPLO 21, usando ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico en lugar de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico.

EM (ESI) m/z: 391 (M+H)⁺.

Tiempo de retención de HPLC: 1,52 min (Procedimiento C).

Etapa 2.

10 **(R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

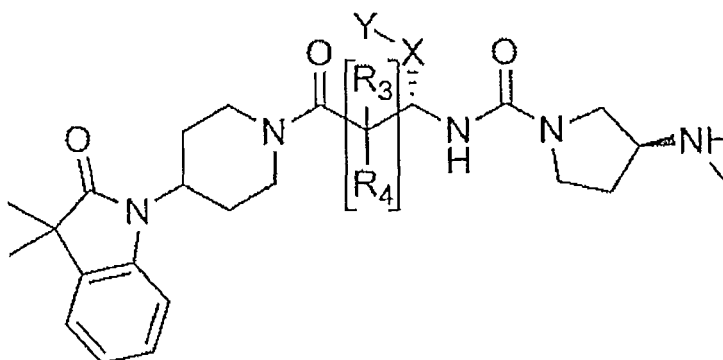
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 47 usando (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilpropanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona en lugar de clorhidrato de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 516 (M+H)⁺.

15 Tiempo de retención de HPLC: 1,43 min (Procedimiento C).

Ejemplo 90-94

{Quim. 39}



20 Los ejemplos siguientes, EJEMPLOS 90-94, se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 89, usando el precursor de aminoácido adecuado en lugar de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico.

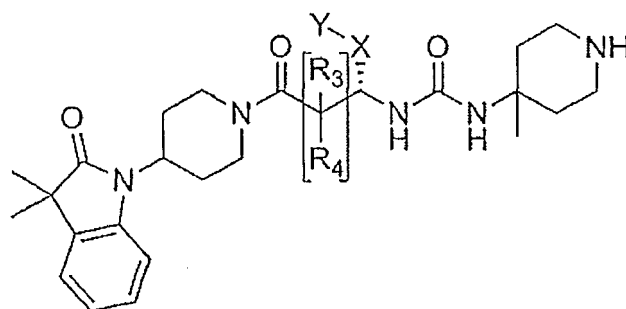
{Tabla 13}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H) ⁺
90		(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida	Procedimiento C	1,43	534

91		(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida	Procedimiento C	1,44	534
92		(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida	Procedimiento C	1,53	584
93		(S)-N-((S)-3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida	Procedimiento C	1,48	550
94		(S)-N-((S)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida	Procedimiento C	1,52	550

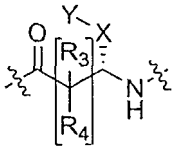
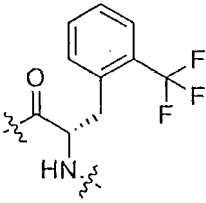
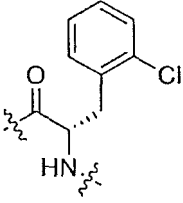
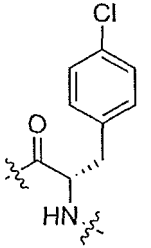
Ejemplo 95-97

{Quim. 40}



- 5 Los ejemplos siguientes, EJEMPLOS 95-97, se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el EJEMPLO 89, usando el precursor de aminoácido adecuado y 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico metil(pirrolidin-3-il)carbamato de (S)-terc-butilo, respectivamente.

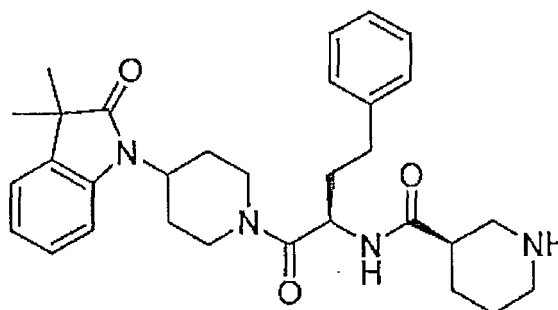
{Tabla 14}

Ejemplo		Nombre químico	Procedimiento de gradiente HPLC	HPLC Tiempo de retención (min)	EM (ESI): m/z (M+H) ⁺
95		(S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea	Procedimiento C	1,52	598
96		(S)-1-(3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea	Procedimiento C	1,48	564
97		(S)-1-(3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea	Procedimiento C	1,51	564

Ejemplo 98

5 **(S)-N-((R)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

{Quim.41}



10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la etapa 2 a 3 del EJEMPLO 21, usando ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-fenilbutanoico y ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanoico y ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)ciclopentanocarboxílico, respectivamente.

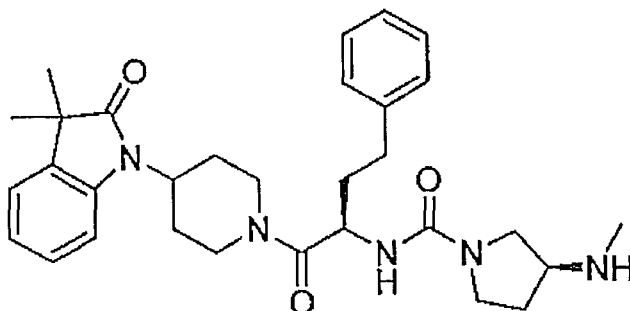
EM (ESI) m/z: 517 (M+H)⁺.

Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (Procedimiento C).

Ejemplo 99**(S)-N-((R)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

5

{Quim. 42}

**Etapa 1.****(R)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la etapa 3 a 4 del EJEMPLO 1, (R)-N-terc-butoxicarbonil-homofenilalanina en lugar de (S)-N-terc-butoxicarbonilhomofenilalanina.

EM (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.**Etapa 2.****(S)-N-((R)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento similar al descrito en la etapa 1 del EJEMPLO 47 usando (R)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona (EJEMPLO 76, etapa 1) en lugar de (S)-1-(1-(2-amino-4-fenilbutanoil)piperidin-4-il)-3,3-dimetilindolin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 532 (M+H)⁺.

Tiempo de retención de HPLC: 1,49 min (Procedimiento C).

20 Ensayo funcional de GPR38 (receptor de motilina)

Una línea celular CHO-K1 se transfectó de forma estable con el indicador de NFAT-beta-lactamasa y se usó el gen del receptor de motilina humano. Las células se cultivaron en medio de cultivo (medio Eagle modificado de Dulbecco que contiene 10 % de suero bovino fetal, piruvato sódico 1 mM, aminoácidos no esenciales MEM 0,1 mM, tampón HEPES 25 mM, 50 unidades/ml de penicilina, 50 microg/ml de estreptomycin, 100 microg/ml de ceocina y 500 microg/ml de G418). Las células se recolectaron con 0,05 % de tripsina EDTA y se centrifugaron. Los sedimentos celulares se resuspendieron en el medio de cultivo y se sembraron en una placa de 384 pocillos de fondo negro/transparente a una densidad de 8.000 células or pocillo, después se incubaron a 37 °C con 5 % de CO₂ durante la noche (aproximadamente 20 horas). El día del ensayo, se aspiró el medio de cultivo y a cada pocillo se añadieron 20 microl de medio de ensayo (medio Eagle modificado de Dulbecco que contiene 100 unidades/ml de penicilina y 100 microg/ml de estreptomycin), después, las placas celulares se colocaron en un incubador a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 1,5 horas. Los compuestos se prepararon en 100 % de DMSO y se diluyeron hasta 5 veces la concentración final con tampón de ensayo (solución salina equilibrada de Hanks, HEPES 20 mM y 0,1 % de BSA), después se dispensaron en una placa de 384 pocillos (5 microl /pocillo). Tras incubar a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 4,5 horas, a cada pocillo se añadió solución de carga CCF4-AM (Invitrogen Corp.). Después de incubar durante 2 horas a temperatura ambiente se midieron las intensidades de fluorescencia usando el lector de placas FDSS (Hamamatsu Photonics K. K.) con excitación a 400 nm, emisión a 465 nm/540 nm. La actividad agonista (CE₅₀) se calculó a partir de la curva de dosis-respuesta sigmoidal usando el software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.).

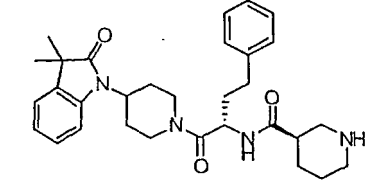
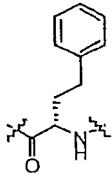
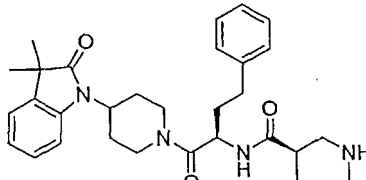
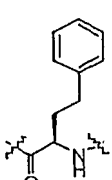
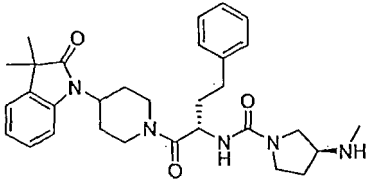
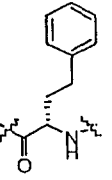
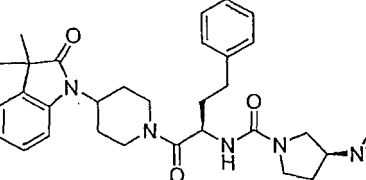
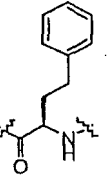
Los Ejemplos 1-97 de la invención tienen una CE₅₀ =< 100 nM en el ensayo funcional descrito anteriormente.

40 Los Ejemplos 1-3, 6-7, 9-10, 12-15, 17, 20-39, 43-57, 60-65, 67-72, 78-80, 82-87 y 91-94 de la invención tienen una

CE₅₀ =< 10 nM en el ensayo funcional descrito anteriormente.

Como se muestra en la tabla siguiente, la actividad funcional hacia GPR38 (receptor de motilina) se vio influida por la configuración absoluta del resto enlazador de aminoácidos de hasta 100-10.000 veces.

{Tabla 15}

Ejemplo	Estructura	Enlazador de aminoácidos	Configuración absoluta	CE ₅₀ (nM)
1			(S)	0,24
98			(R)	6211
47			(S)	0,98
99			(R)	488

5

PAMPA (ensayo de permeación en membrana artificial en paralelo)

Se realizaron los experimentos en placas aceptoras y donantes de 96 pocillos. Dicho sistema de 96 pocillos se describió en J. Med. Chem., 1998, 41 (1007)). Como material de membrana artificial se usaron 4 % de fosfatidilcolina y 1 % de ácido esteárico en dodecano. La placa aceptora (placa de filtro hidrofóbica de 96 pocillos) (MAIPN45, Millipore)) se preparó añadiendo 5 pl del material de membrana artificial encima del filtro y la placa se llenó con 250 pl de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) tamponada con ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES) (pH 6,5). La placa donante (placa receptora de transporte (MATRNPS50, Millipore)) se llenó con 300 pl de HBSS tamponada con MES (pH 6,5) que contiene 10 pM de los compuestos de ensayo La placa aceptora se colocó sobre la placa donante para formar un "sándwich" y se incubó a 30 °C durante 2,5 horas. Después del periodo de incubación, la solución donante y donante inicial (referencia) se analizaron mediante CL-EM/EM.

10

15

Los datos se notificaron como el valor de permeabilidad eficaz (Pe) en cm X 10⁻⁶/s y el valor de retención de la membrana.

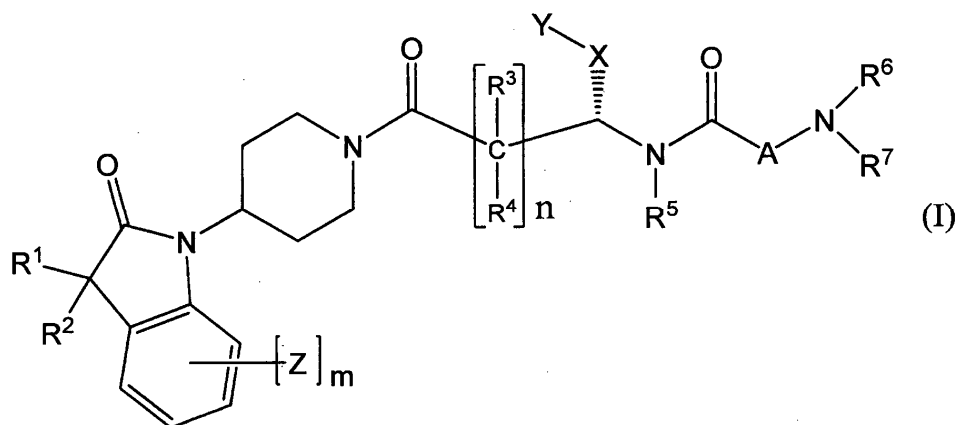
Los ejemplos 1, 3-4, 6-7, 13, 17, 20, 22-23, 29, 35-36, 39, 44, 47-48, 50, 54, 64-66, 68-70, 73-74, 85 y 92-94 de la invención tienen un Pe >= 2,0 cm X 10⁻⁶/s en el ensayo de permeación descrito anteriormente.

20

Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las realizaciones divulgadas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención. En consecuencia, la invención está limitada únicamente por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

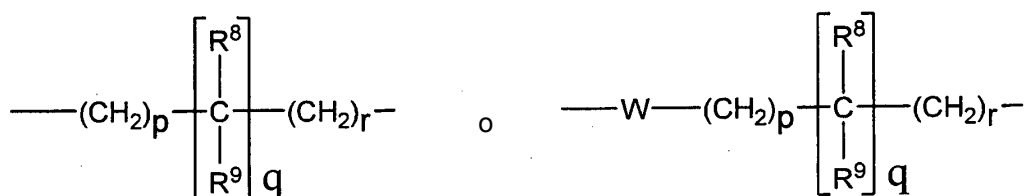
1. Un compuesto de la fórmula (I) siguiente:



en la que

- 5 R^1 se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_7 ;
- R^2 se selecciona de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_7 ;
- o, como alternativa, R^1 y R^2 , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros que puede contener oxígeno;
- 10 R^3 y R^4 son de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- R^5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- R^6 y R^7 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 ;
- o, como alternativa, R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 4 a 6 miembros que puede contener nitrógeno u oxígeno, en el que el anillo de 4 a 6 miembros está sustituido opcionalmente con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 y di(alquilo C_1-C_4)amino;

A es



en la que p, q y r son de forma independiente 0, 1 o 2;

- 20 R^8 y R^9 son de forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; dicho alquilo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 y di(alquilo C_1-C_4)amino; o R^8 y R^9 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo de C_3-C_7 miembros; o R^8 y R^9 pueden unirse de forma independiente a uno o ambos de los grupos R^8 y R^9 para formar puentes de alqueno entre el nitrógeno terminal y la porción alquilo de los grupos R^8 o R^9 , en el que el puente contiene de 1 a 5 átomos de carbono; dicho puente está sustituido
- 25 opcionalmente con de 1 a 4 de alquilo C_1-C_4 ;

W es $N-R^{10}$, dicho R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

X es alqueno C_0-C_4 o alqueno C_0-C_4-K -alqueno C_0-C_4 , en el que K es $-O-$; dicho alqueno está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_4 ;

Y es hidrógeno o un anillo de 5-10 miembros; dicho anillo está sustituido opcionalmente con hidroxilo, halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄; cuando X es C₀, Y no es hidrógeno;

Z es halógeno o alquilo C₁-C₄;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 n es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, en el que:

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

10 X es alquileno C₀-C₄ o alquileno C₀-C₄-K-alquileno C₀-C₄, en el que K es -O-; dicho alquileno está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₄;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0 o 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se selecciona de:

15 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida;

(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-2-carboxamida;

(S)-2-amino-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3,3-dimetilbutanamida;

20 (S)-2-(1-aminociclobutil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida;

(S)-1-(aminometil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)ciclopropanocarboxamida;

(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)azetidina-3-carboxamida;

(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidina-4-carboxamida;

25 (S)-2-(1-aminociclopentil)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)acetamida;

(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metil-3-(metilamino)butanamida;

30 (S)-3-(ciclopentilamino)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)propanamida;

(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((2-metoxietil)(metil)amino)propanamida;

(S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-2-(pirrolidina-1-il)acetamida;

35 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metilpiperidin-3-carboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-3-(4-clorofenoxi)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

40 (1S,3R)-N-((S)-3-ciclohexil-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

(1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(naftalen-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;

- (1S,3R)-N-((S)-3-(2-clorofenoxi)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-o-tolilpropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanoecarboxamida;
- 5 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(4-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- 10 (1S,3R)-N-((S)-3-(3-clorofenoxi)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanoecarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- 15 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-4-metil-1-oxopentan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanoecarboxamida;
- 20 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(1-H-indol-3-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- 25 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenoxipropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanoecarboxamida;
- 30 (1S,3R)-N-((S)-3-(2-clorofenoxi)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (1S,3R)-N-((S)-4-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxo-1-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanoecarboxamida;
- (R)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- 35 (1S,3R)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)ciclopentanocarboxamida;
- (S)-N-(1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metil-3-(metilamino)butanamida;
- 40 (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-piperidin-3-il)urea;
- 3-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-1-metil-1-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea;
- 45 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-2-metil)urea;
- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-3-metil)urea;

- 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-pirrolidin-3-metil)urea;
 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida;
- 5 (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-etilpiperidin-4-il)urea;
 (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea;
 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-3-metil)urea;
 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-piperidin-2-ilmetil)urea;
 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((R)-piperidin-3-metil)urea;
 (S)-1-(2-amino-2-metilpropil)-3-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)urea;
- 10 (S)-3-(ciclopropil(metil)amino)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)pirrolidin-1-carboxamida;
 (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(2-(pirrolidin-1-il)etil)urea;
 (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(2-(dimetilamino)etil)urea;
- 15 (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(((S)-1-metilpirrolidin-2-il)metil)urea;
 (S)-1-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)urea;
- 20 (S)-N-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;
 1-((S)-1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-((S)-pirrolidin-2-ilmetil)urea;
- 25 (S)-1-(1-(4-(5-fluoro-3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-3-(4-metilpiperidin-4-il)urea;
 (S)-N-(1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-4-carboxamida;
 (S)-N-(3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida;
- 30 (S)-N-(3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-4-carboxamida;
 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(2-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- 35 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
 (R)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
- 40 (R)-N-((S)-3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
 (R)-N-((S)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)piperidin-3-carboxamida;
 (S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-3-(3-fluorofenil)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;

(S)-N-((S)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxo-3-(2-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida;

(S)-N-((S)-3-(2-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida; y

- 5 (S)-N-((S)-3-(4-clorofenil)-1-(4-(3,3-dimetil-2-oxoindolin-1-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metilamino)pirrolidin-1-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 5. Una composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 4, que comprende además otro agente farmacológicamente activo.
6. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento de la afección o trastornos seleccionados de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal íleo paralítico secundario a cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diabetes y/o por la administración de otros fármacos, o en pacientes con alimentación enteral, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con cáncer y/o el tratamiento del mismo, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo, e incontinencia.
- 15
7. Un uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la afección o trastornos seleccionados de reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, estreñimiento, pseudo-obstrucción intestinal íleo paralítico secundario a cirugía u otra manipulación, emesis, estasis gástrica o hipomotilidad causada por diabetes y/o por la administración de otros fármacos, o en pacientes con alimentación enteral, enfermedad de Crohn, colitis, caquexia asociada con cáncer y/o el tratamiento del mismo, caquexia relacionada con el apetito/metabolismo, e incontinencia.
- 20