(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 548 513**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)
C07D 491/04	(2006.01)
C07D 495/04	(2006.01)
C07D 498/04	(2006.01)
A61K 31/4523	(2006.01)
A61K 35/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.07.2012** **E 12742957 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2731940**

(54) Título: **Compuestos de 4-piperidinilo para uso como inhibidores de tankirasa**

(30) Prioridad:

13.07.2011 US 201161507321 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2015

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

CHEN, CHRISTINE HIU-TUNG;
CHIN, NOEL CHIN;
DIPIETRO, LUCIAN V.;
FAN, JIANME;
PALERMO, MARK G;
SHULTZ, MICHAEL DAVID y
TOURE, BAKARY-BARRY

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 548 513 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 4-piperidinilo para uso como inhibidores de tankirasa

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con novedosos compuestos de 4-piperidinilo, composiciones farmacéuticas que los contienen, y el uso de tales compuestos como inhibidores de tankirasa y en el tratamiento de señalización de Wnt y trastornos relacionados con la señalización de tankirasa 1 y 2 que incluyen, pero no están limitados a, cáncer .

Antecedentes de la invención

La cascada de transducción de señales Wnt/β-catenina canónica conservada evolutivamente controla muchos aspectos del desarrollo de los metazoos. La activación dependiente del contexto de la ruta está involucrada en las decisiones del destino de células embrionarias, regulación celular del tallo y la homeostasis de tejido (Clevers, H. Cell 2006, 127, 469-80).

Una característica clave de la ruta Wnt/β-catenina es la proteólisis regulada del efector β-catenina en dirección 3' por el complejo de destrucción de β-catenina. Los principales constituyentes del complejo de destrucción de β-catenina son coli de poliposis adenomatosa (APC), Axina y GSK3α/β. En la ausencia de la activación de la ruta Wnt, la β-catenina citosólica es constitutivamente fosforilada y direccionada para la degradación. Tras la estimulación de Wnt, los complejos de destrucción de la β-catenina se disocian, lo que conduce a la acumulación de β-catenina nuclear y la transcripción de genes que responden a la ruta Wnt.

Se ha observado en muchos cánceres la activación inapropiada de la ruta, mediada por la sobreexpresión de las proteínas Wnt o mutaciones que afectan a los componentes del complejo de destrucción de β-catenina, conduciendo así a la estabilización de la β-catenina. Notablemente, la mutaciones truncadas del supresor de tumores APC son las alteraciones genéticas más frecuentes en los carcinomas colorrectales (Miyaki, M. et al. Cancer Res 1994, 54, 3011-20; Miyoshi, Y. et al. Hum Mol Genet 1992, 1, 229-33; y Powell, S. M. et al. Nature 1992, 359, 235-7). Además, las mutaciones de Axin1 y de Axin2 han sido identificadas en pacientes con hepatocarcinomas y cáncer colorrectal, respectivamente (Taniguchi, K. et al. Oncogene 2002, 21, 4863-71; Liu, W. et al. Nat Genet 2000, 26, 146-7; Lammi, L. et al. Am J Hum Genet 2004, 74, 1043-50). Estas mutaciones somáticas dan como resultado la estabilización de independiente de Wnt de la β-catenina y la activación constitutiva de la transcripción mediada por β-catenina.

La actividad desregulada de la ruta Wnt también se ha implicado en muchos otros tipos de cáncer (Polakis, P. Curr Opin Genet Dev 2007.17, 45-51; y Barker, N. et al. Nat Rev Drug Discov 2006, 5, 997-1014), incluyendo cánceres colorrectal, melanoma, de seno, de hígado, de pulmón y gástricos. Otros trastornos asociados con la señalización Wnt aberrante incluyen osteoporosis, osteoartritis, enfermedad renal poliquística, fibrosis pulmonar, diabetes, esquizofrenia, enfermedad vascular, enfermedad cardiaca, enfermedades proliferativas no oncogénicos, y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer.

El ensamblaje eficiente de del complejo de destrucción de la β-catenina multi-proteína es dependiente en los niveles de estado estacionario de sus principales constituyentes. Se ha informado que la axina es el factor limitante de la concentración en la regulación de la eficiencia del complejo de destrucción de la β-catenina (Salic, A., et al Mol Cell 2.000, 5, 523-32;.. Y Lee, E. et al PLoS Biol 2003, 1, E10) y la expresión incrementada de la Axina puede potenciar la degradación de la β-catenina en líneas celulares que expresan APC truncado ((Behrens, J. et al. Science 1998, 280, 596-9; Kishida, M. et al. Oncogene 1999, 18, 979-85; y Hart, M. J., et al. Curr Biol 1998, 8, 573-81). Así, es probable que los niveles de la proteína Axina necesiten estar estrechamente regulados para asegurar la señalización apropiada de la ruta Wnt.

Recientemente se ha encontrado que la degradación de la β-catenina puede ser promovida por estabilizar la Axina a través de la inhibición de la polimerasa poli-ADP-ribosa (PARP) enzimas tankirasa 1 y tankirasa 2, como se explica en la WO 2009/059994 y Huang et al., (Huang, SM, et al. Huang, S. M., et al. Nature 2009, 461, 614-620). Ambas isoformas tankirasa interactúan con un dominio altamente conservado de Axina y estimulan su degradación a través de la ruta de la ubiquitina-proteasoma. Este mecanismo previamente desconocido para la estabilización de la proteína Axina, que potencia por lo tanto la degradación de la β-catenina, puede ser explotado para el tratamiento de trastornos relacionados con señalización Wnt. Las proteínas Axina son reguladoras esenciales de un espectro de procesos fisiológicos, incluyendo la diferenciación de células progenitoras de oligodendrocitos de cerebro para la remielinización (Fancy, S., et al. Nature NeuroSci 2011, 14, 1009-1017), y la transición epitelial a mesenquimal durante la fibrosis pulmonar (Ulsamer, A., et al. J Bio Chem 2012, 287, 5164-5172). Así, a manera de estabilizar las proteínas Axina, los inhibidores de tankirasa podrían ser utilizados como una terapia para la remielinización después de la lesión cerebral y la fibrosis pulmonar.

La tankirasa tiene varios asociados de enlazamiento a proteínas, incluyendo TRF1, una proteína de enlazamiento de repetición telomérica de doble cadena (Smith, S., et al. Science 1998, 282, 1484-1487); NuMA, una proteína esencial en el ensamblaje de huso mitótico (Chang, W., et al. Biochem J, 2005, 391, 177-184); IRAP, una proteína

integral de membrana involucrada en la absorción de glucosa en respuesta a la insulina (Chi, N.W., et al. J Biol Chem 2000, 275, 38437-38444); y MCL-1, una proteína proapoptótica (Bae, J., et al. J Biol Chem 2003, 278, 5195-5204).

A manera de sus diversas proteínas que interactúan, las proteínas tankirasa han sido implicadas en diferentes funciones biológicas. La tankirasa poli(ADP-ribosil)atos TRF1, liberándola de los telómeros y potenciando el acceso de los telómeros a la telomerasa. Por lo tanto, las funciones tankirasa como un regulador positivo para la elongación de telómero por la telomerasa, apoyadas por los hallazgos de que la sobreexpresión de largo plazo de tankirasa conduce a la elongación de lo telómeros (Cook, B.D., et al Mol Cell Biol 2002, 22, 332-242). El mantenimiento de los telómeros por la telomerasa se ha atribuido a la proliferación incontrolada de células cancerosas (Hahn, W.C., et al, Nat Med 1999, 5, 1164-1169). La tankirasa podría ser un objetivo para la terapia del cáncer inhibiendo la accesibilidad de los telómeros para la telomerasa. La inhibición de tankirasa podría ser utilizada como una terapia efectiva contra el cáncer para tratar a pacientes con un amplio espectro de cánceres, incluyendo leucemia, linfoma, mieloma múltiple, de pulmón, y cáncer de seno.

La tankirasa también juega un papel en la mitosis celular mediante: 1) poli(ADP-ribosil)ación NuMA durante la mitosis y la regulación de sus funciones en los polos del huso (Chang, W., et al. Biochem J 2005, 391, 177-184);. 2) mediante la regulación del ensamblaje y la estructura del huso (Chang, P., et al. Nature 2004, 432, 645-649), 3) manteniendo la resolución cromátidas hermanas en los telómeros (Dynek, J., et al. Science 2004, 304, 97-100). La inhibición de la tankirasa conduce a la detención o la senescencia mitótica de la célula, y así podría ser explotada para el tratamiento de enfermedades que tienen división mitótica anormal, tal como el cáncer. Ejemplos incluyen de seno, pulmón, ovario, leucemia, linfoma y melanoma. Además, la tankirasa 1 fue identificado como un gen necesario para la agrupación centrosoma, un mecanismo que las células de cáncer con los centrosomas supernumerarios emplea para suprimir la mitosis multipolar y permitir la mitosis bipolar (Kwon, M., et al. Genes Dev 2008, 22, 2189-2203). Así, la inhibición de tankirasa podría ser explotada para el tratamiento de los cánceres con amplificación centrosoma, incluyendo cánceres, tanto sólidos como hematológicos, ejemplos incluyen seno, vejiga, pulmón, colon y leucemia.

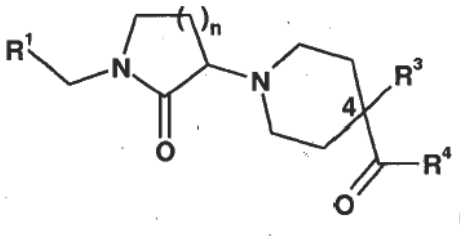
Por otra parte, una de las localizaciones celulares de tankirasa está en el aparato de Golgi que se co-localiza con las vesículas transportadoras de glucosa GLUT4 donde tankirasa está asociada con IRAP y tankirasa está implicada en la regulación del tráfico de GLUT4 en los adipocitos (Chi, N.W., et al. J Biol Chem 2000, 275, 38437-38444). Ratones deficientes en tankirasa exhiben adiposidad reducida y gasto de energía incrementado por aumentos tanto en oxidación de ácidos grasos y la utilización de glucosa estimulada por la insulina (Yeh, T., et al. Diabetes 2009). Esto apoya la implicación de tankirasa en la homeostasis de la energía en los mamíferos y la inhibición de tankirasa puede ser explotado para el tratamiento de enfermedades metabólicas, tal como la obesidad.

La tankirasa ha sido reportada por ser una proteína de acogida dirigida por Virus del Herpes Simple (HSV), modulada por HSV a través de la hiperfosforilación, el transporte nuclear y la degradación proteasomal (Li Z., et al. J of Virol 2012, 86, 492-503). De manera más importante, la replicación viral eficiente de HSV requiere la actividad enzimática de las proteínas tankirasa. La inhibición de la actividad tankirasa por inhibidor XAV939 (WO 2009/059994, Huang, S. M., et al. Nature 2009, 461, 614-620) suprimió expresión de la proteína viral HSV y disminuyó el crecimiento viral. Así, la inhibición de tankirasa puede ser explotada como agentes terapéuticos antivirales, incluyendo pero no limitado al tratamiento de la infección por HSV.

Consecuentemente, los compuestos que inhiben tankirasa (TNKS) y/o señalización Wnt pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por tales inhibiciones.

Resumen de la invención

La presente invención provee compuestos de fórmula (I):

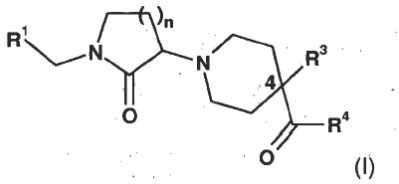


(I)

en donde R^1- R^4 y n se definen aquí. La presente invención también provee composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), así como para el uso de tales compuestos como inhibidores de tankirasa y en el tratamiento de señalización Wnt y en trastornos relacionados con la señalización tankirasa 1 y 2, que incluyen, pero no están limitados a, cáncer.

Descripción detallada de la invención

La presente invención provee compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde:

R^1 es R^2 o R^2-NHC(O)-; R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

R^2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, o R^2 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o dos N,

siendo dichos anillos heteroarilo de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, oxo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O,

y S,

siendo dicho heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de:

(a) halo,

(b) oxo,

(c) OH,

(d) CN,

(e) NO_2,

(f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un hidroxi o un C_{1-6} alcoxi,

(g) C_{1-6} alcoxi,

(h) C_{1-6} haloalquilo,

(i) $C(O)R^a$,

(j) $COOR^a$,

(k) NR^aR^b,

(l) $NHC(O)R^a$, y

(m) $C(O)NR^aR^b$;

R^3 es H y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)\ R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

R^3 y R^4 forman junto con los átomos a los que están unidos indan-1-ona opcionalmente sustituida; dicha indan-1-ona está unida al anillo piperidina de fórmula (I) a través del carbono 4 espiro y es opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo y C_{1-6} alcoxi;

R^a es H o C_{1-6} alquilo;

R^b es H o C_{1-6} alquilo; y

n es 1 o 2.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" se refiere a una unidad estructural hidrocarburo completamente saturado ramificado o no ramificado que tiene hasta 6 átomos de carbono. A menos que se disponga otra cosa, alquilo se refiere a unidades estructurales hidrocarburo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido. Ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan, a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, y n-hexilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "alcoxi" se refiere a una unidad estructural alquilo unida a través de un puente de oxígeno (esto es, un -O-C_{1-6} alquilo, en donde alquilo está definido aquí). Típicamente, los grupos alcoxi tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi.

Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros. Los grupos cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define aquí. Cicloalquilo incluye ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico insaturado de 5 a 7 miembros, pero no aromático. Grupos cicloalquenilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define aquí. Cicloalquenilo incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo.

Tal como se utiliza aquí, el término "halo" se refiere a flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro. Grupos y unidades estructurales sustituidos con halógeno, tales como alquilo sustituido por halógeno (haloalquilo) pueden ser mono-, poli- o perhalogenado.

Tal como se utiliza aquí, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define aquí, el cual es sustituido por uno o más grupos halo como se define aquí. El haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener uno yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes grupos halo dentro del alquilo. Típicamente, el polihaloalquilo contiene hasta 12, o 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halo. Ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluorocloromelilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. Un perhalo- alquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

Tal como se usa aquí, el término "heteroátomos" se refiere a átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S), en particular átomos de nitrógeno u oxígeno.

Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene de 1 a 4 heteroátomos a menos que se especifique otra cosa. Grupos heteroarilo típicas de 5 o 6 miembros incluyen 2- o 3-tienilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4-, o 5-imidazolilo, 3-, 4-, 5- o pirazolilo , 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- , o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4- o 5-pirimidinilo.

Heteroarilo se refiere también a un sistema de anillo aromático bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos a menos que se especifique otra cosa. Heteroarilo se refiere también a un sistema de anillo de 8 a 10 miembros en el que un anillo heteroaromático está fusionado a uno fenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, o heterociclilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes incluyen 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, o 8-indolizinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8- purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinoliilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinoliilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3- , 5-, 6-, 7-, o 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-4aH carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-carbzaolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9- perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-,

7-, 8-, o 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10- bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-b]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, o 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo,2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2H- furo[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, o 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, o 5-1H-pirazolo[4,3- d]-oxazolilo, 2-, 4-, o 54H-imidazo[4,5-d] tiazolilo, 3-, 5-, o 8-pirazino[2,3-d]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-b] tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-c]cinnolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1H-pirrolo[1,2-b][2]benzazapinilo, Típicos grupos heteroarilo fusionados incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, o 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-benzo[b]tienilo, 2-, 4-, 5- , 6-, o 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7- benzotiazolilo, ciclohepta[d]imidazolilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-d]pirimidinilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidinilo, 5,6-dihidro-tiazolo[2,3-c][1,2,4]triazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[3,4-d]piridazinilo, e isoxazolo[5,4-b]piridinilo.

Grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos a menos que se especifique otra cosa. Grupos heteroarilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define aquí.

Tal como se utiliza aquí, el término "heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos. Los anillos heterocíclicos no son aromáticos. El heterociclilo que contiene más de un heteroátomo puede contener diferentes heteroátomos. Grupos heterociclilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define aquí. Ejemplos de heterociclilo incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina, y similares.

Cuando cualquier grupo o unidad estructural, tal como alquilo, heteroarilo, o fenilo, se define aquí siendo "opcionalmente sustituido con uno, uno o dos, o uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de" se entiende que el grupo o la unidad estructural es no sustituido o sustituido con uno, uno o dos, o uno a tres sustituyentes, en donde cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo citado de sustituyentes.

LA persona experimentada apreciará que se pueden preparar las sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base adecuada o ácido, respectivamente.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Bases inorgánicas a partir de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; en particular sales adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y de magnesio.

Bases orgánicas a partir de la cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primaria, secundaria, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural base o ácida, por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (por ejemplo, Na, Ca, Mg, o hidróxido de K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington Pharmaceutical Sciences", 20a ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa, (1985)..; y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pueden preparar solvatos, incluyendo solvatos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I). "Solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y solvente. Tales solventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, MeOH, EtOH, y AcOH. Los solvatos en donde el agua es la molécula solvente son denominados típicamente como hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

Tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos (por ejemplo hidratos e hidratos de sales) de los compuestos de la invención que son adecuadas para uso en medicina son aquellos en donde el contraión o solvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones que no son farmacéuticamente aceptables o solventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo sales y solvatos de los mismos, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas, o mezclas de los mismos. El compuesto o sal o solvato del mismo también puede exhibir polimorfismo, esto es, la capacidad de presentarse en diferentes formas cristalinas. Estas formas cristalinas diferentes se conocen típicamente como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaque, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas de estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad, y propiedades de disolución. Los polimorfos presentan típicamente diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, todos los cuales pueden ser utilizados para la identificación. Una persona de experiencia normal en la técnica apreciará que los diferentes polimorfos pueden ser producidos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas en la cristalización/recristalización de un compuesto de fórmula (I).

La invención también incluye diversos isómeros de los compuestos de fórmula (I). "Isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad para rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas tales formas isómeras están incluidas dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de los mismos. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas están previstas para ser incluidas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similares) de un compuesto de fórmula (I) puede estar presente en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S). Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presente en formas cis- (*Z*) o trans- (*E*).

De acuerdo con lo anterior, tal como se usa aquí un compuesto de fórmula (I) puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, tal como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

Cualesquiera mezclas resultantes de isómeros pueden separarse sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermediarios pueden resolverse en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o base ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica por lo tanto se puede emplear para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico , ácido di-O,O'-p-toluoilo tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

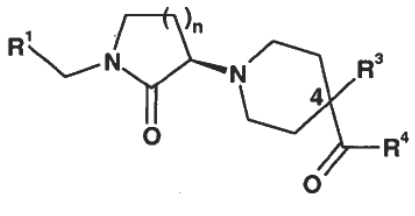
La invención incluye las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto en que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S , ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define aquí, por ejemplo aquellos en los que los isótopos radiactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón individual (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de fármacos o substrato, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

De forma adicional, la sustitución con isótopos más pesados, en particular de deuterio (esto es, ^{2}H o D) puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo la vida media in vivo incrementada o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio) , al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio) , al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Realizaciones representativas

Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Una realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (II):



(II).

En otra realización de la presente invención R^3 es H y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido. De manera adecuada, R^4 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste en halo, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} alcoxi. de manera más adecuada R^4 es fenilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste de fluoro, cloro, metilo, y metoxi. En particular R^4 es 4-metoxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, o 4-metoxil-3-metilfenilo.

En otra realización R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente indan-1-ona sustituida. De manera adecuada, la indan-1-ona es opcionalmente sustituida con un C_{1-6} alcoxi, por ejemplo metoxi.

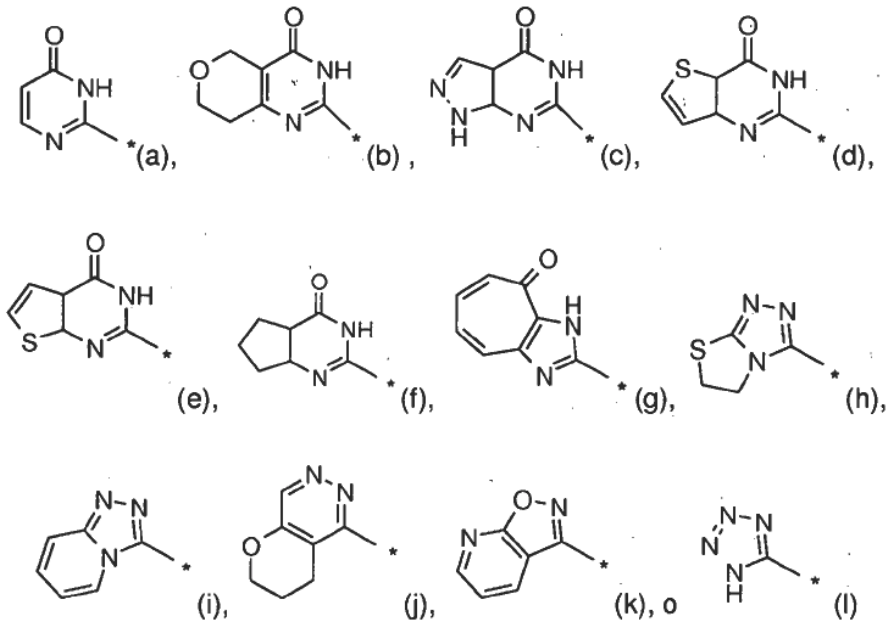
En otra realización n es 1. En otra realización n es 2. De manera adecuada n es 1.

En otra realización R^1 es R^2. De manera adecuada R^2 es fenilo opcionalmente sustituido. De manera más adecuada R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, por ejemplo cloro, y ciano. En particular R^2 es 2-clorobenzonitrilo.

En otra realización R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. De manera adecuada R^2 es un pirimidinilo o tetrazolilo opcionalmente sustituido.

En otra realización R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido.

En otra realización R^2 es



en donde cada uno de (a)-(l) es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$. De manera adecuada, R^2 es (a)-(l) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste de halo, CN, y C_{1-6} alquilo. De manera más adecuada, R^2 es (a)-(l) opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo que consiste de cloro, bromo, CN, metilo, y etilo. De manera adecuada, R^2 es (b), (g), o (h) opcionalmente sustituido. De manera más adecuada, R^2 es (b), (g), o (h).

Compuestos específicos de la presente invención incluyen:

2-Cloro-6-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-Cloro-5-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo;

6-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-1-metil-1,3a,5,7a-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-4a,7a-dihidro-3H-tieno[3,2-d]pirimidin- 4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-6-metil-4a,7a-dihidro-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona;

2-{3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona;

2-{(S)-3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona;

2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona;

(S)-2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona;

(R)-2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona;

2-[4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona;

2-[(S)-4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona;

2-[(R)-4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona;

2-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin- 4(5H)-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-6-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-Etil-2-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-5-metil-3H-pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona;

2-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)ciclohepta[d]imidazol-4(3H)-ona;

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4- ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4- ona;

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona;

N-(5,6-dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-(3-(4-(4- metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1- il)acetamida;

N-(5,6-Dihidro-tiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-{(S)-3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-acetamida;

N-(5,6-Dihidro-tiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-{(R)-3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-acetamida;

N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida;

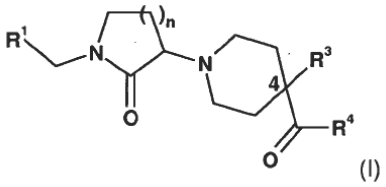
2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)acetamida;

N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazin-5-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1- il)acetamida; y

N-Isoxazolo[5.4-b]piridin-3-il-2-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-acetamida.

Realizaciones enumeradas

Realización 1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en donde:

R^1 es R^2 o R^2-NHC(O)-;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

R^2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, o R^2 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o dos N,

siendo dichos anillos heteroarilo de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, oxo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S,

siendo dicho heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de:

(a) halo,

(b) oxo,

(c) OH,

(d) CN,

(e) NO_2,

(f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un hidroxi o un C_{1-6} alcoxi,

(g) C_{1-6} alcoxi,

(h) C_{1-6} haloalquilo,

(i) $C(O)R^a$,

(j) $COOR^a$,

(k) NR^aR^b,

(l) $NHC(O)R^a$, y

(m) $C(O)NR^aR^b$;

R^3 es H y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)\ R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

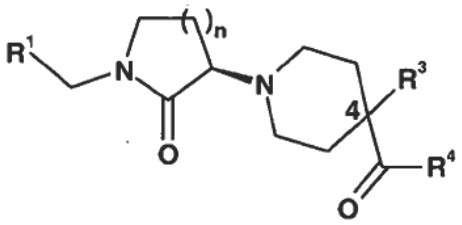
R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente indan-1-ona sustituida, dicha indan-1-ona está unida al anillo piperidina de fórmula (I) a través del carbono 4 espiro y es opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo y C_{1-6} alcoxi;

R^a es H o C_{1-6} alquilo;

R^b es H o C_{1-6} alquilo; y

n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 2. El compuesto de acuerdo con la realización 1 que tiene la siguiente fórmula



(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 3. El compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2 en donde R^3 es H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-3 en donde R^4 es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 5. El compuesto de acuerdo con la realización 4 en donde R^4 es fenilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 6. El compuesto de acuerdo con la realización 5 en donde R^4 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de halo, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 7. El compuesto de acuerdo con la realización 1 o 2 en donde R^3 y R^4 forman junto con los átomos a los que están unidos indan-1-ona opcionalmente sustituida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-7 en donde n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-7 en donde n es 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

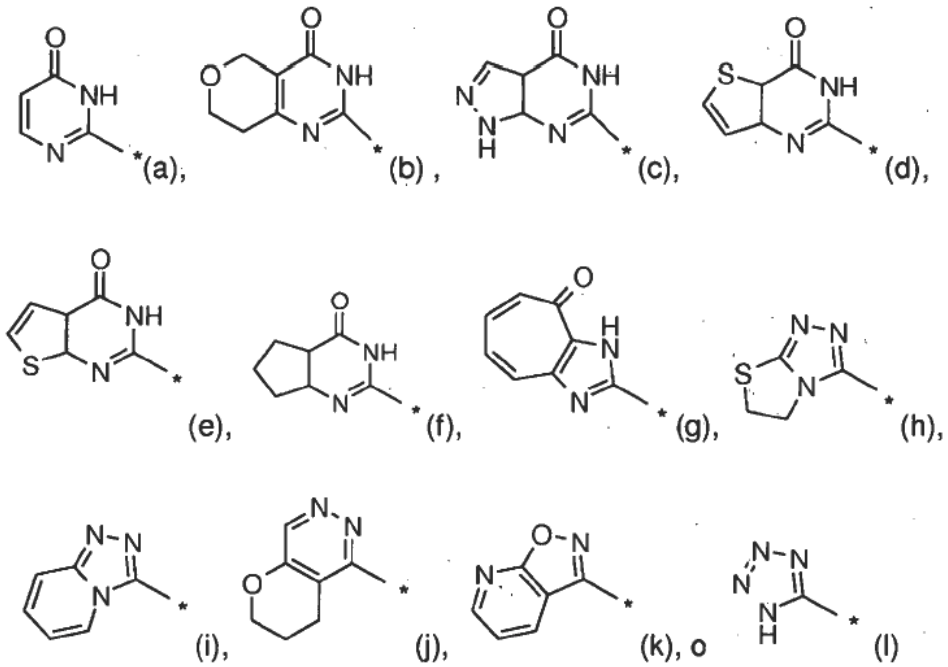
Realización 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-9 en donde R^1 es R^2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-10 en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-10 en donde R^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-10 en donde R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-10 en donde R^2 es



en donde cada uno de (a)-(l) es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Procedimientos sintéticos generales

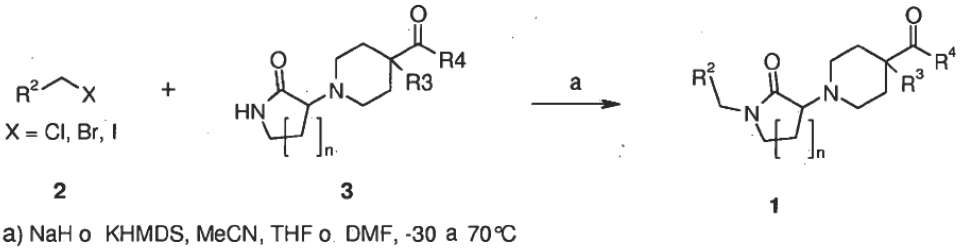
Los compuestos de la presente invención se pueden hacer mediante una variedad de métodos, incluyendo la química estándar. Se dan en los Ejemplos métodos sintéticos generales ilustrativos establecidos a continuación y compuestos específicos de la invención tal como son preparados.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica tal como se definen en parte por los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, es bien entendido que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario, de acuerdo con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (TW Greene and PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Estos grupos son retirados en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de compuestos de fórmula (I).

Aquellos expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye tanto estereoisómeros posibles como incluye no solamente compuestos racémicos sino también los enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, éste puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermediario conveniente. La resolución del producto final, un intermediario, o un material de partida puede ser efectuada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-interscience, 1994).

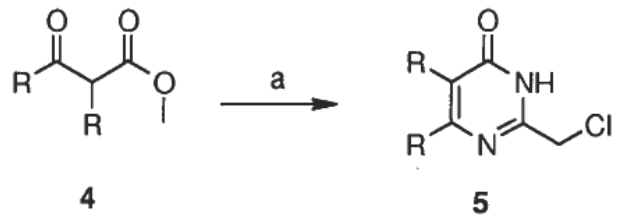
Los compuestos descritos aquí pueden hacerse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizado utilizando procesos orgánicos, inorgánicos, y/o enzimáticos conocidos.

Esquema 1



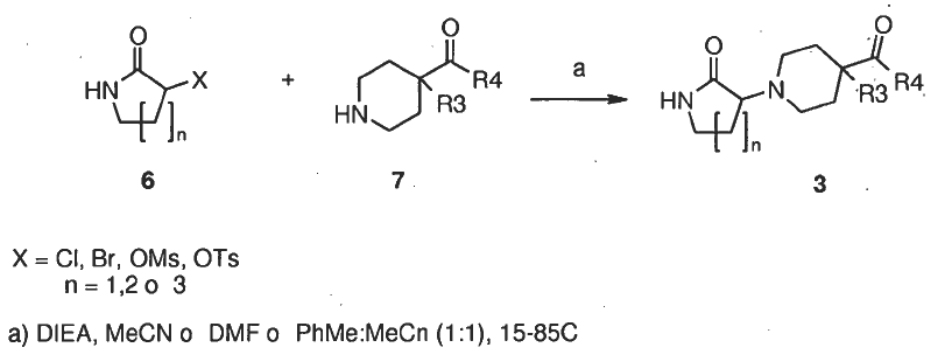
Como se muestra en el Esquema 1, 1 se puede preparar por alquilación de la unidad estructural lactama de 3. se puede lograr mediante una variedad de métodos, incluyendo el tratamiento de la lactama con un agente alquilante, tal como un haluro de alquilo 2 o éster sulfónico de alquilo en presencia de una base adecuada, tal como hidruro de sodio o KHMDS, en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, THF o DMF en un rango de temperaturas adecuadas.

Esquema 2



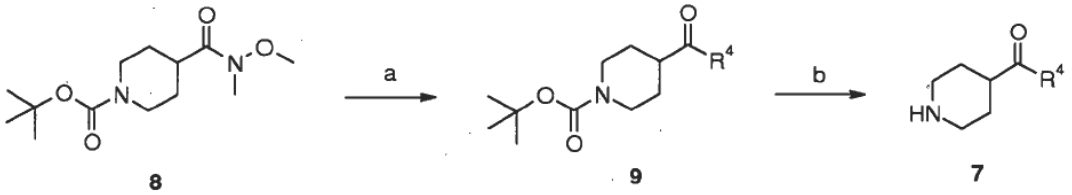
Los haluros de alquilo 2 están disponibles comercialmente o se pueden hacer una muestra en el Esquema 2. Hay varios métodos para hacer pirimidinonas de clorometilo 5 incluyendo el tratamiento de ésteres de β-ceto 4 con 2-clorometil acetamida en presencia de una base adecuada, tales como trietilamina, en un solvente adecuado, tal como metanol.

Esquema 3



La síntesis de 3 se puede lograr mediante una variedad de métodos, incluyendo la elaboración de lactama **6** de 5 y 6 miembros apropiadamente sustituidos como se muestra en el Esquema 3. La sustitución de un grupo saliente en la posición 3, tal como un cloro, bromo, o mesilato, por un nucleófilo apropiado, tal como una piperidina 7 sustituida en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo o DMF o una mezcla solvente tal como acetonitrilo y tolueno, se puede lograr en un rango de temperaturas y duraciones de reacción.

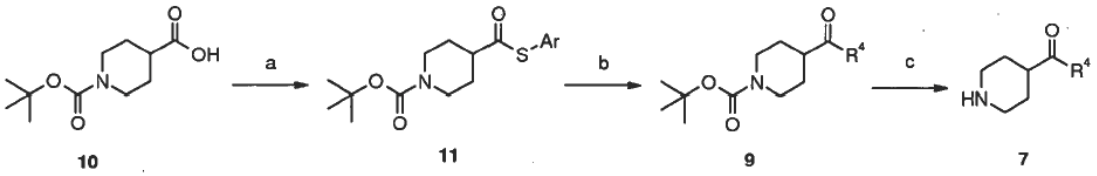
Esquema 4



a) R^4-Br, n-BuLi, THF, -78°C o Ar-MgBr, THF, 0°C; b) TFA, DCM

La síntesis de 7 se puede lograr por medio de la síntesis de cetona de Weinreb como se muestra en el Esquema 4. En este esquema, la amida 8 de Weinreb se trata con un reactivo de Grignard o un reactivo organometálico tal como n-butil-litio en la presencia de R^4-Br para forma la cetona 9. El grupo protector tert-butilo se retira a través de la adición de ácido trifluoroacético en diclorometano para producir la amina secundaria 7.

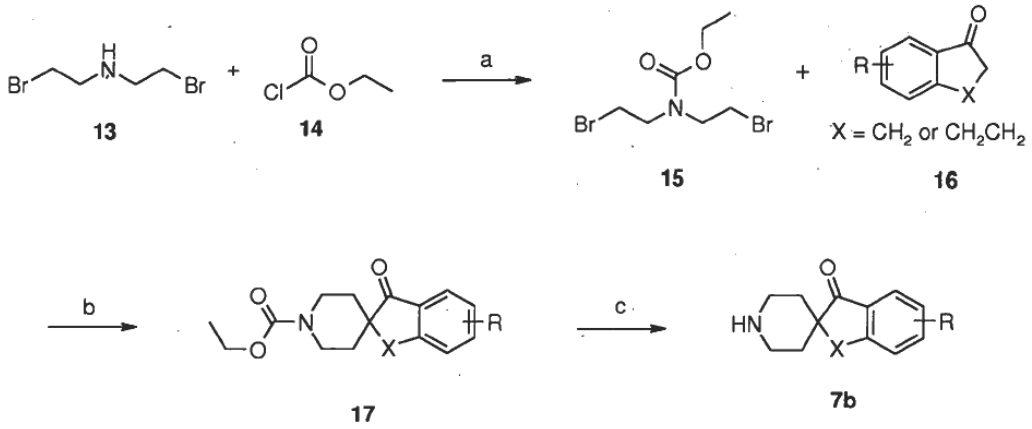
Esquema 5



(a) Ar-SH (Ar = Ph o 4-MePh), HATU, DIEA, DMF; b) R-B(OH)$_2$), $Pd_2(dba)_3$, TFP ligando, cobre (I) tiofeno-2-carboxilato, DME, 50°C; c) TFA, DCM o HCl 4 N, dioxano

La síntesis de 7 también se puede lograr a través de una reacción de acoplamiento cruzado de ácido tioéster borónico como se muestra en el Esquema 5. El tioéster 11 se logra mediante el tratamiento de 10 con el tiol de arilo apropiado en presencia de HATU, DIEA y DMF. 11 se convierte en la cetona 12 a través de la adición del ácido borónico apropiado en la presencia de un catalizador metálico de paladio tal como $Pd_2(dba)_3$ en presencia de tris (2-furil) fosfina y de tiofeno-2-carboxilato de cobre (I) en dimetoxietano (DME). El grupo protector tert-butilo 9 se elimina a través de la adición de ácido trifluoroacético en diclorometano para producir la amina secundaria 7.

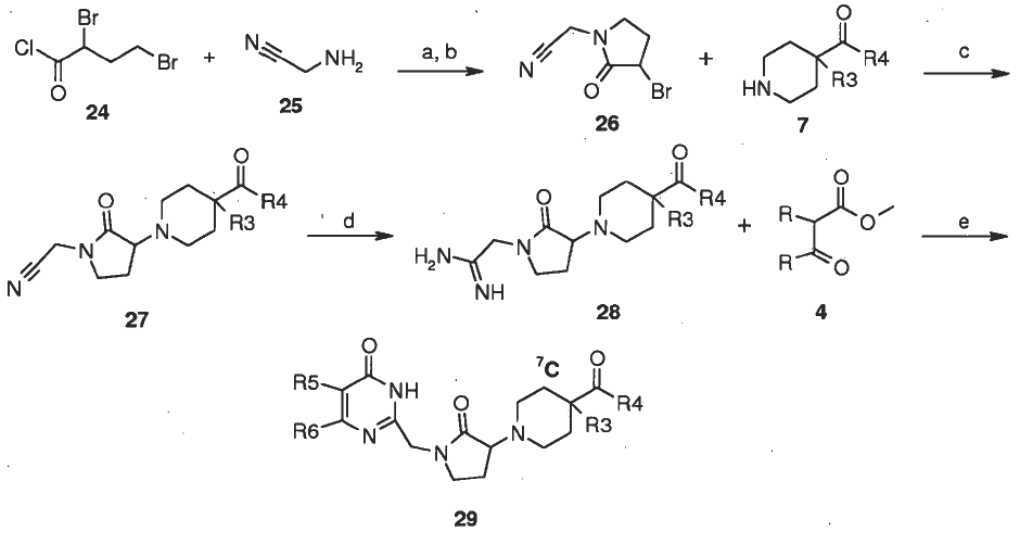
Esquema 6



a) NaOH, H_2O; b) NaH, DMF, 50°C; c) HCl 6 N, reflujo

La formación de espiro[indeno-2,4'-piperidin]-1 (3H) -onas sustituidas se puede lograr mediante una variedad de métodos, incluyendo los descritos a continuación. Un alquil éster del ácido bis-(2-bromo-etil) carbámico adecuado, tal como etil éster del ácido bis-(2-bromoetil)-carbámico puede sintetizarse por protección de bis- (2-bromo-etil)-amina con un grupo protector adecuado, tal como un carbamato, tal como carbamato de etilo, a través de reacción con agentes de carbamoilación, tales como cloroformiatos de alquilo, tales como cloroformiato de etilo, en un solvente adecuado, tal como agua, en presencia de una base, tal como NaOH a temperaturas desde -40 °C a 40 ºC. La formación de las espiro[indeno-2,4'-piperidin]-1 (3H)-onas adecuadas se puede lograr haciendo reaccionar una cetona adecuada, tal como una indanona sustituida, con una base fuerte, tal como hidruro de sodio, en un solvente polar, tal como fórmula Dmolecular a temperaturas desde 0 ºC a 100 ºC. La desprotección del piperidinil nitrógeno se puede lograr a través de una variedad de métodos, tales como el tratamiento con un ácido o base fuerte, tal como HCl 6 N a temperaturas entre 0 ºC y 100 ºC.

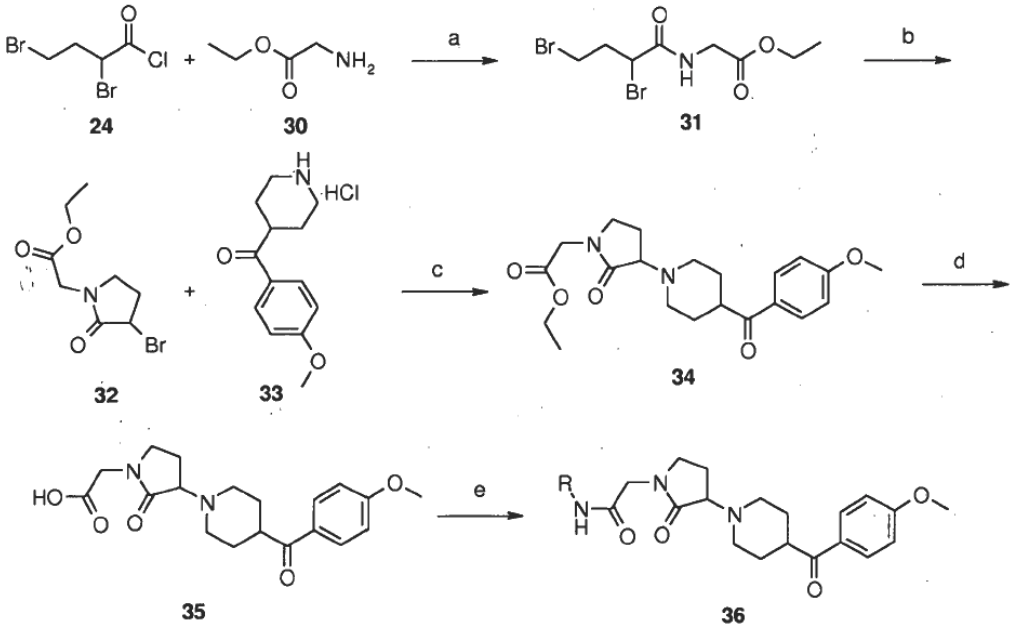
Esquema 7



a) TEA, DCM; b) NaH, PhMe; c) TEA, MeCN; d) i. NaOMe, MeOH; ii. NH_4Cl; e) NaOEt, EtOH

La síntesis de los análogos de (2- [3-(4-piperidin-1-il) -2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil]-3H-pirimidin-4-ona 29 se puede lograr mediante una variedad de métodos, incluyendo rutas que se basan en el uso de intermediarios de amidina para formar el anillo de pirimidinona. La síntesis de intermedios de acetonitrilo lactama, tal como 2-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)acetonitrilo 26 se puede lograr por una variedad de métodos, incluyendo haciendo reaccionar aminoacetonitrilo 25 con un electrófilo adecuado, tal como cloruro de 2.4-dibromobutanoilo 24, en presencia de una base adecuada, tal como una base amina, tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como diclorometano. La Instalación de la unidad estructural piperidina, tales como análogos de aril-piperidin-4-il-metanona 7, se puede lograr por una variedad de métodos, tales como el desplazamiento de un grupo saliente adecuado, tal como bromuro, en presencia de una base adecuada, tal como una base de amina , tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como acetonitrilo. La conversión del nitrilo resultante 27 en la amidina 28 se puede lograr a través de una variedad de métodos, incluyendo el tratamiento con una base alcóxido, tal como metóxido de sodio, y una fuente de amonio, tal como cloruro de amonio, en un solvente adecuado, tal como metanol. La formación de la unidad estructural pirimidinona 29 se puede lograr mediante una variedad de métodos, incluyendo haciendo reaccionar la amidina 28 con un β-cetoéster 4 apropiadamente sustituido, tales como 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, en presencia de una base adecuada, tal como una base alcóxido, tal como etóxido de sodio, en un solvente adecuado, tal como etanol.

Esquema 8



a) DCM, agua , 0°C; b) NaH, PhH; c) TEA, MeCN, 70°C; d) NaOH, agua, EtOH; e) R-NH_2, HATU, DIEA, DCM

La síntesis de análogos de N-heterocíclico-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida 36 se puede lograr por una variedad de métodos, incluyendo rutas que se basan en el uso de intermediarios de ácido carboxílico para formar el acetamida heterocíclico. La síntesis del intermediario 2-(2.4-dibromobutanamido)acetato de etilo 31 se puede lograr haciendo reaccionar clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo 30 con un electrófilo adecuado, tal como cloruro de 2.4-dibromobutanoilo 24, en una mezcla solvente adecuada, tal como diclorometano y agua. La ciclación a 2-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il) acetato de etilo 32 se puede lograr por reacción con una base adecuada, tal como hidruro sódico, en un solvente adecuado, tal como benceno. La Instalación de la unidad estructural piperidina, tal como (4-metoxifenil)(piperidin-4-il)metanona, se puede lograr mediante una variedad de métodos, tales como el desplazamiento de un grupo saliente adecuado, tal como bromuro, en presencia de una base adecuada, tal como una base amina, tal como trietilamina, en un solvente adecuado tal como acetonitrilo. La conversión del éster carboxílico resultante 34 con el ácido carboxílico 35 se puede lograr a través de una variedad de métodos, incluyendo el tratamiento con una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio, en una combinación de solvente adecuado, tal como etanol y agua. La formación de acetamidas heterocíclicas 36 se puede lograr por una variedad de métodos, que incluye hacer reaccionar ácido 2-(3-(4- (4-metoxibenzoil) piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acético 35 con aminas heterocíclicas adecuadas en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU, y una base amina adecuada, tal como diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, tal como diclorometano.

Composiciones

En otro aspecto, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para rutas particulares de administración tales como la administración oral, la administración parenteral, y la administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden hacer en una forma sólida (incluyendo, sin limitación cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluyendo, sin limitación soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores, etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también

c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes. Las tabletas pueden ser recubiertas con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la forma de tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son recubiertas o no recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proveer así una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

La presente invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos.

Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o de bajo contenido de humedad y condiciones de baja humedad o baja humectación. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras son empacadas usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidas en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes tipo blíster y paquetes de bandas.

La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa a la que se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluir, pero no se limitan a, antioxidantes como el ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sal, etc.

La composición farmacéutica o combinación de la presente invención pueden estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente el 50-70 kg, o aproximadamente 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que está siendo tratada. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Métodos de uso

Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la tankirasa y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por tankirasa, incluyendo trastornos relacionados con la señalización Wnt y trastornos relacionados con la señalización tankirasa 1 y 2 (TNKS/TNKS2).

Trastornos relacionados con la señalización Wnt incluyen enfermedades y condiciones asociadas con la señalización Wnt aberrante incluyendo, pero no limitado a los cánceres relacionados con la señalización Wnt (por ejemplo, cáncer colorrectal, meduloblastoma maligno y otros tumores neuroectodérmicos malignos primarios del SNC, rabdomiosarcoma, cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores derivados del intestino, incluyendo, pero no limitado a, cáncer de esófago, de estómago, el páncreas y el sistema de ductos biliares, cánceres de próstata y de vejiga y cáncer de hígado); otras enfermedades proliferativas no oncogénicas, tales como trastornos proliferativos de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis); osteoporosis; osteoartritis; fibrosis; esquizofrenia; enfermedad vascular; enfermedad cardiaca; enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer; remielinización, incluyendo la remielinización después de lesiones del cerebro y/o de la médula espinal; y fibrosis pulmonar. La sobrerregulación aberrante de la señalización Wnt está asociada con el cáncer, la osteoartritis, y la enfermedad poliquística del riñón, mientras que la subregulación aberrante de la señalización Wnt se ha vinculado con la osteoporosis, la obesidad, la diabetes y las enfermedades degenerativas neuronales.

Trastornos relacionados con la señalización tankirasa incluyen enfermedades y condiciones asociadas con la señalización aberrante de tankirasa 1 y 2, incluyendo pero no limitado al cáncer (por ejemplo, leucemia, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de pulmón, ovario y de seno) enfermedades metabólicas y las infecciones virales (por ejemplo, infección por Virus Herpes Simplex).

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o mejorará los síntomas, aliviará las condiciones, desacelerará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) al menos parcialmente aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por tankirasa, o (ii) asociado con la actividad de tankirasa, o (iii) caracterizado por la actividad (normal o anormal) de tankirasa; o (2) reducir o inhibir la actividad de tankirasa o (3) reducir o inhibir la expresión de tankirasa. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula (I) cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para al menos reducir o inhibir parcialmente la actividad de tankirasa; o al menos reducir o inhibir parcialmente la expresión de tankirasa.

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

Tal como se utiliza aquí, el término "inhibe", "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma o trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico.

Tal como se utiliza aquí, el término "trato", "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, desacelerar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización "trato", "tratar" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "trato", "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, bien sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "trato", "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

Tal como se utiliza aquí, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si tal sujeto se podría beneficiar biológicamente, por razones médicas o en la calidad de vida de tal tratamiento.

Así, como una realización adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia. En una realización adicional, la terapia es seleccionada de una enfermedad que puede ser tratada por la inhibición de tankirasa. En una realización, la enfermedad es un trastorno relacionado con la señalización Wnt. En otra realización, la enfermedad es un trastorno relacionado con la señalización tankirasa. En otra realización, la enfermedad es cáncer, en particular un cáncer seleccionado del grupo que consiste de leucemia, melanoma, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de

estómago, cáncer de páncreas, cáncer de sistema de ductos biliares, cáncer de ovario, cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de colon y cáncer de hígado. En otra realización, la enfermedad es cáncer, en particular, un cáncer seleccionado del grupo que consiste de leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de seno y cáncer de colon. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado del grupo que consiste del colon, páncreas y seno.

En otra realización, la invención provee un uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de tankirasa. En una realización, la enfermedad es un trastorno relacionado señalización Wnt. En otra realización, la enfermedad es un trastorno relacionado con la señalización tankirasa. En otra realización, la enfermedad es cáncer, en particular un cáncer seleccionado del grupo que consiste de leucemia, melanoma, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de sistema de ductos biliares, cáncer de ovario, cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de colon y cáncer de hígado. En otra realización, la enfermedad es cáncer, en particular un cáncer seleccionado del grupo que consiste de leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de seno y cáncer de colon. En otra realización, la enfermedad es un cáncer seleccionado del grupo que consiste del colon, páncreas y seno.

También se provee un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por la inhibición de tankirasa que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad del mismo. En un aspecto, la enfermedad es un trastorno relacionado con la señalización Wnt. En otro aspecto, la enfermedad es un trastorno relacionado con la señalización tankirasa. En un aspecto adicional, la enfermedad es cáncer, en particular un cáncer seleccionado del grupo que consiste de leucemia, melanoma, mieloma múltiple, linfoma, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de páncreas, cáncer de sistema de ductos biliares, cáncer de ovario, cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de colon y cáncer de hígado. En otro aspecto, la enfermedad es cáncer, en particular un cáncer seleccionado del grupo que consiste de leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de seno y cáncer de colon. En otro aspecto, la enfermedad es un cáncer seleccionado del grupo que consiste del colon, páncreas y seno.

Combinaciones

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien sea simultáneamente con, o antes o después, uno o más de otros agentes terapéuticos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por separado, por la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes.

En una realización, la invención provee un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la inhibición de TNKS. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo, en la forma de un kit.

En una realización, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y el(los) otro(s) agente(s) terapéutico(s)). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

En una realización, la invención provee un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un contenedor, botella dividida o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es un empaque tipo blíster, como el típicamente usado para el empaque de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede ser utilizado para la administración de diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende típicamente instrucciones para la administración.

En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico puede ser fabricado y/o formulado por los mismos o diferentes fabricantes. Por otra parte, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser llevado juntos en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación para los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro terapéutica agente); (ii) por el propio médico (o bajo la dirección del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

De acuerdo con lo anterior, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la inhibición de tankirasa en donde el medicamento es preparado para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la inhibición de tankirasa, en donde el medicamento es administrado con un compuesto de fórmula (I).

La invención también provee un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la inhibición de tankirasa, en donde el compuesto de fórmula (I) es preparado para la administración con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la inhibición de tankirasa, en donde el otro agente terapéutico es preparado para la administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también provee un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la inhibición de tankirasa, en donde el compuesto de fórmula (I) es administrado con otro agente terapéutico. La invención también provee otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la inhibición de tankirasa, en donde el otro agente terapéutico es administrado con un compuesto de fórmula (I).

La invención también provee el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la inhibición tankirasa, en donde el paciente tiene previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) sido tratados con otro agente terapéutico. La invención también provee el uso de otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por la inhibición de tankirasa, en donde el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).

En una realización, el otro agente terapéutico es seleccionado de entre el grupo de, pero no limitado a los antagonistas de Hedgehog, inhibidores de PI3K, inhibidores de MEK, inhibidores de la tirosina quinasa, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de microtúbulos, inhibidores de telomerasa, inhibidores de PARP, y los inhibidores de la RAF.

Un ejemplo de un antagonista de Hedgehog es 2-cloro-N-[4-cloro-3-(2-piridinil)fenil]-4-(metilsulfonil)-benzamida (también conocido como GDC-0449, y se describe en la Publicación PCT No. WO 06/028958).

Algunos ejemplos de inhibidores de PI3K incluyen: 4-[2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil) piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-d]pirimidin-4-il]morfolina (también conocido como GDC 0941 y se describe en la Publicaciones PCT Nos. WO 09/036082 y WO 09/055730) y 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235, y descrito en la publicación PCT No. WO 06/122806).

Un ejemplo de un inhibidor de proteína quinasa quinasa activada por mitógenos (MEK) es XL-518 (CAS No. 1029872-29-4, disponible de ACC Corp.).

Algunos ejemplos de inhibidores de tirosina quinasa incluyen: clorhidrato de erlotinib (vendido bajo la marca Tarceva® por Genentech/Roche), Linifanib (N-[4-(3-amino-1 H-indazol-4-il)fenil]-N'(2-fluoro-5-metilfenil)urea, también conocido como ABT 869, disponible de Genentech), malato de sunitinib (vendido bajo el nombre comercial Sutent® de Pfizer), bosutinib (4-[(2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino]-6-metoxi-7-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]quinolin-3-carbonitrilo, también conocido como SKI-606, y descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 6,780,996), dasatinib (vendido bajo el nombre comercial Sprycel® por Bristol-Myers Squibb), pazopanib (también conocido como Armala™ vendido bajo el nombre comercial Votrient® por GlaxoSmithKline), e imatinib y mesilato de imatinib (vendido bajo los nombres comerciales Gilvec® y Gleevec® por Novartis).

Algunos ejemplos de agentes alquilantes incluyen: temozolomida (vendido bajo los nombres comerciales Temodar® y Temodal ® por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (también conocido como actinomicina-D y vendido bajo el nombre comercial Cosmegen®), melfalán (también conocido como L-PAM, L-sarcolisina, y mostaza de fenilalanina, que se vende bajo el nombre comercial Alkeran®), altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM), que se vende bajo el nombre comercial Hexalen®), carmustina (vendido bajo el nombre comercial BiCNU®), bendamustina (vendido bajo el nombre comercial Treanda®), busulfan (vendido bajo los nombres comerciales Busulfex® y Myleran®), carboplatino (vendido bajo el nombre comercial Paraplatin®), lomustina (también conocido como CCNU, vendido bajo el nombre comercial CeeNU®), cisplatino (también conocido como CDDP , vendido bajo los nombres comerciales de Platinol® y Platinol®-AQ), clorambucil (vendido bajo el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendido bajo los nombres comerciales Cytoxan® y Neosar®), dacarbazina (también conocido como DTIC, DIC y carboxamida imidazol, vendido bajo el nombre comercial DTIC-Dome®), altretamina (también conocido como hexametilmelamina (HMM) que se vende bajo el nombre comercial Hexalen®), ifosfamida (vendido bajo el nombre comercial Ifex®), procarbazina (vendido bajo el nombre comercial Matulane®), mecloretamina (también conocida como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloroetamina, vendido bajo el nombre comercial Mustargen®), estreptozocina (vendido bajo el nombre comercial Zanosar®), tiotepa (también conocido como tiofosfamida, y TESPA y TSPA, vendido bajo el nombre comercial Thioplex®.

Algunos ejemplos de los anti-metabolitos incluyen: claribine (2-clorodesoxiadenosina, vendido bajo el nombre comercial Leustatin®), 5-fluorouracilo (vendido bajo el nombre comercial Adrucil®), 6-tioguanina (vendido bajo el nombre comercial Purinethol®), pemetrexed (vendido bajo el nombre comercial Alimta®), citarabina (también conocido como arabinosilcitosina (Ara-C), vendido bajo el nombre comercial Cytosar-U®), citarabina liposomal (también conocido como liposomal Ara-C, vendido bajo el nombre comercial DepoCyt™), decitabina (vendido bajo el nombre comercial Dacogen®), hidroxiurea (vendido bajo los nombres comerciales Hydrea®, Droxia™ y Mylocel™), fludarabina (vendido bajo el nombre comercial Fludara®), floxuridina (vendido bajo el nombre comercial FUDR®), cladribina (también conocido como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendido bajo el nombre comercial Leustatin™), metotrexato (también conocido como ametopterina, sodim metotrexato (MTX), vendido bajo los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall™), y pentostatina (vendido bajo el nombre comercial Nipent®).

Algunos ejemplos de inhibidores de microtúbulos son vinorelbina (vendido bajo el nombre comercial de Navelbine®), vindesina (vendido bajo el nombre comercial Eldisine®), estramustina (vendido bajo el nombre comercial Emcyt®), vincristina (Oncovin®), triclabendazol (Egaten®), secnidazol, quinfamida, podofilotoxina, mebendazol, griseofulvina, flubendazol, eribulina, colchicina, ciclobendazol, cabazitaxel, albendazol y vinorelbina.

Un ejemplo de un inhibidor de la telomerasa es imetelstat.

Algunos ejemplos de inhibidores de PARP incluyen: olaparib (de Astrazeneca), iniparib (también conocido como BSI-201), AGO14699 (Pfizer), veliparib (también conocido como ABT-888 de Enzo), y MK4827 (Merck).

Algunos ejemplos de inhibidores de la RAF incluyen: 2-cloro-5-[2-fenil-5-(4-piridinil)-1H-imidazol-4-il] fenol (también conocido como L-779450), 3-(dimetilamino)-N-[3-[(4-hidroxibenzoil)amino]-4-metilfenil]- benzamida (también conocido como ZM-336372) y sorafenib (comercializado como Nexavar® por Bayer).

Intermediarios y Ejemplos

Los siguientes ejemplos están previstos para ser solamente ilustrativos.

Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica o las siguientes:

AcOH	ácido acético
BOC	carboxi butilo terciario
C	Celsius
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometaano
DIEA	dietilisopropilamina
DME	1.4-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
EDCL	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
g	gramo
h	hora(s)
HBTU	1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-benzotriazoliohexafluorofosfato(1-) 3-óxido
HOBt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión

IR espectroscopía infrarroja

kg kilogramo

L litro

LCMS cromatografía líquida y espectrometría de masas

MTBE metil tert butil éter

MeOH metanol

MS espectrometría de masas

MW microondas

m multiplete

min minutos

mL mililitro(s)

µM micromolar

m/z relación de masa a carga

nm nanómetro

nM nanomolar

N normal

RMN resonancia magnética nuclear

Pa pascal

Pd/C paladio sobre carbono

rac racémico

RP-HPLC cromatografía líquida de alta presión en fase reversa

s singlete

t triplete

TEA trietilamina

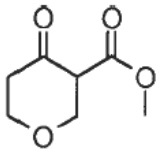
TLC cromatografía de capa delgada

TFA ácido trifluoroacético

THF tetrahidrofurano

Intermediario 1

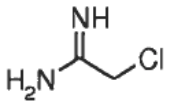
Metil éster del ácido 4-Oxo-tetrahidro-piran-3-carboxílico



A una solución de tetrahidro-piran-4-ona (1.3 kg, 12.98 mol) y dimetil éster del ácido carbónico (11.69 kg, 129.8 mol) se agregó tert-butóxido de potasio sólido (1.89 kg, 16.08 mol) en porciones a -10 ºC durante 2 h bajo protección de nitrógeno. La suspensión se agitó a temperatura ambiente 10 h después de la adición. LCMS (215 nm) indicó que el tetrahidro- piran 4-ona se había consumido completamente. La reacción se acidificó con HCl (2 N) a pH 6~7 y luego se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (3 L X 2) y las fases acuosas combinadas se extrajeron con MTBE (2.5 Lx2). La fase orgánica combinada se concentró bajo presión reducida a 25 ºC para eliminar la mayor parte de MTBE. El residuo se destiló por la bomba de aceite (~ 200 Pa) a 74 ºC para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (545 g, 26.3%). Análisis CHN: calculado (resultados). C 53.16 (53.10), H 6.37 (6.245), N 0.00 (0.00).

Intermediario 2

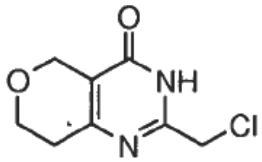
2-Cloro-acetamidina



Se disolvió sodio (18.3 g, 0.795 mol) completamente en 2 L de MeOH a 25 ºC y se agitó durante 1 hora. A la solución se agregó entonces cloro-acetonitrilo (600 g, 7.95 mol) gota a gota en 1 hora bajo la protección de N_2. Después de ser agitada a aproximadamente 20 ºC durante una hora adicional, se agregó NH_4Cl (514 g, 8.73 mol) en porciones durante 45 minutos (la solución se tornó amarillo y luego a rojo, y luego se obtuvo un líquido negro), la mezcla de reacción se dejó entonces en agitación a 15-20 ºC durante 16 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró para dar un residuo, el cual se trituró con MTBE (1 L X 2) para dar el compuesto del título como un sólido negro (988 g, 96%).

Intermediario 3

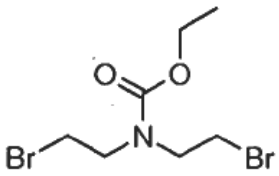
2-Clorometil-3.5.7.8-tetrahidro-pirano[4.3-d]pirimidin-4-ona



Una mezcla de metil éster del ácido 4-oxo-tetrahidro-piran-3-carboxílico crudo (1.780 g, 11 mol) y trietilamina (830 g, 8.2 mol) en MeOH (3560 mL) se enfrió hasta 0 ºC bajo N_2. Se agregó una solución de 2-cloro-acetamidina (567 g, 4.4 mol) en 890 mL de MeOH gota a gota durante 50 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos y luego a aproximadamente 20 ºC durante 16 horas. El análisis de LCMS a 215 nm y TLC (DCM: MeOH = 10:1) mostraron que la mayoría de metil éster del ácido 4-ocotetrahidro--piran-3-carboxílico se consumió. La mezcla fue entonces filtrada y concentrada para dar un aceite negro, el cual fue subsecuentemente purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica y se eluyó con DCM para dar la mezcla de amarillo sólido/aceite, la cual se trituró adicionalmente con MTBE (~1200 mL) y H_2O:CH_3CN : EA = 1:1:2 (~600 mL) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (318 g). MS m/z 201.2 (M + H). Análisis CHN: calculados (resultados). C 47.89 (47.95), H 4,52 (4,401), N 13.96 (13.76).

Intermediario 4

Etil éster del ácido Bis-(2-bromo-etil)-carbámico

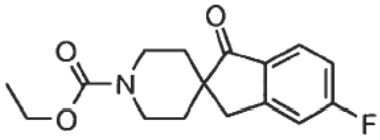


A una solución agitada de bis- (2-bromo-etil) -amina (1 g, 3.21 mmol) en agua (10 mL) a 0 ºC se agregó cloroformiato de etilo (0.293 mL, 3.08 mmol) y luego NaOH (4.01 mL , 8.02 mmol), y se agitó durante 10 min a 0 ºC. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N a pH 5 y se extrajo tres veces con 20 mL de acetato de etilo, se secó

sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (gradiente de 85:15 a 70:30 heptano/acetato de etilo en 30 min) para dar el compuesto del título (287 mg, 0.947 mmol, rendimiento 29.5%). MS calculado para $C_7H_{14}Br_2NO_2$ 304.0, encontrado (ESI) m/z 304.2 $(M+H)^+$, tiempo de retención 0.56 min.

Intermediario 5

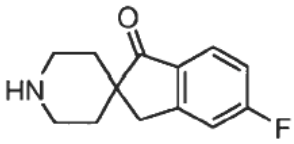
5-fluoro-1-oxo-1.3-dihidroespiro[indeno-2.4'-piperidin]-1'-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 5-fluoro-1-indanona (302 mg, 2.013 mmol) y etil éter del ácido bis-(2-bromo-etil) -carbámico (610 mg, 2.01 mmol) en DMF (5 mL) a 50 ºC se agregó por porciones pequeñas NaH (121 mg, 5.03 mmol). Después de agitar a 50 ºC durante 16 h, la reacción se enfrió a 25 ºC. La reacción se diluyó con 15 mL de acetato de etilo y se lavó dos veces con 10 mL de agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por columna instantánea (gradiente de 85:15 a 60:40 heptano/acetato de etilo en 20 min para dar el compuesto del título (188 mg, 0.645 mmol, rendimiento 32.1%). MS (ESI) [m/e, $(M + H)^+$] = 292.4. Tiempo de retención de HPLC = 1.46 minutos (sistema de HPLC Agilent 1100; columna C8 3.0 cm x 3.0 mm x 3.0 um; rata de flujo de 2.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% durante 2 minutos).

Intermediario 6

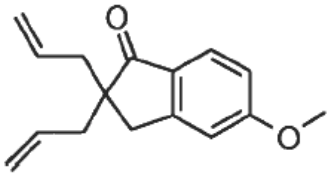
5-Fluoroespiro[indeno-2.4'-piperidin]- (3H)-ona



A una solución agitada de 5-fluoro-1-oxo-1.3-dihidroespiro[indeno-2.4'-piperidina]-1'-carboxilato de etilo (188 mg, 0.645 mmol) en HCl (19.61 µl, 0.645 mmol) se calentó a 100 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad sin ninguna purificación adicional para dar el compuesto del título (160 mg, rendimiento del 97%). MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$] = 220.0 $(M+H)^+$, tiempo de retención de HPLC = 0.51 minutos (sistema de HPLC Agilent 1100; columna C8 3.0 cm x 3.0 mm x 3.0 um; rata de flujo de 2.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% durante 2 minutos).

Intermediario 7

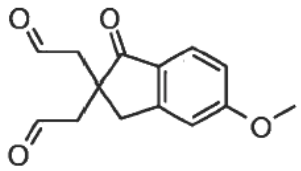
2.2-Dialil-5-metoxi-indan-1-ona



A una solución agitada de 5-metoxi-1-indanona (5.24 g, 32.3 mmol) y bromuro de alilo (9.77 g, 81 mmol) en DMF (80 mL) a temperatura ambiente se agregó NaH (3.23 g, 81 mmol) por pequeña porciones. Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 8 h, la solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con 15 mL de EtOAc y se lavó dos veces con agua (10 mL): La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por columna instantánea (gradiente de 85:15 a 60:40 heptano/acetato de etilo en 20 min) para dar el compuesto del título (6.72 g, 27.7 mmol) en forma de líquido incoloro. MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$ = 243.7. Tiempo de retención 1.79 min (sistema de HPLC Agilent 1100; columna C8 3.0 cm x 3.0 mm x 3.0 um; rata de flujo de 2.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% durante 2 minutos).

Intermediario 8

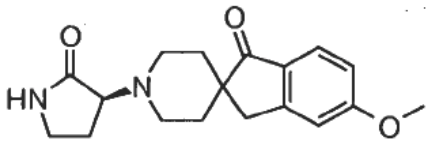
2.2-(5-Metoxi-1-oxo-2.3-dihidro-1H-indeno-2.2-diil) diacetaldehído



Una solución de 2,2-dialil-5-metoxi-indan-1-ona (600 mg, 2.5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se burbujeó con O_3 a -78 ºC durante 10 min, luego con N_2 para eliminar el exceso de O_3. A la solución de reacción se agregó PS-Ph_3P (2.75 mg, 4.95 mmol, 1.8 mmol/g) a -78 ºC. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (535 mg, 2.17 mmol) utilizado sin purificación en el siguiente paso. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.61 (s, 2 H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.84 (m., 2 H), 3.81 (s, 3 H), 3.09 (s, 2H), 2.80 (dd, *J*=69.2 Hz, J=17.7 Hz, 4 H).

Intermediario 9

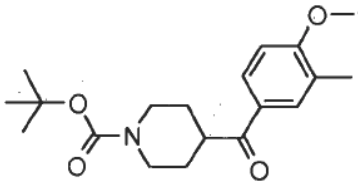
(S)-5-Metoxi-1'-(2-oxopirrolidin-3-il)espiro[indeno-2,4'-piperidin]-1(3H)-ona



Una solución de 2,2- (5-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-2,2-diil)diacetaldehído (100 mg, 0.406 mmol), (S)-3-aminopirrolidin-2 -ona (41 mg, 0.41 mmol) y $Pd(OH)_2$ (3 mg, 0.02 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó bajo H_2 de un globo a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC (Columna: Sunfire Waters 50x50mm; móvil: acetonitrilo 20%/H_2O 80% con TFA al 0.1% a acetonitrilo 50%/H_2O 50% en 10 min de gradiente, rata de flujo: 65 ml/min) para dar el compuesto del título (33 mg, 0.11 mmol). MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$ = 315.1. Tiempo de retención = 0.64 min (sistema HPLC Agilent 1100; columna C8 3.0 cm x 3.0 mm x 3.0 um; rata de flujo de 2.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% en 2 minutos). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.58 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.6 Hz, 1 H,), 6.80 (s., 1 H), 4.23 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 4.05 (br,s, 1 H), 3.48 (m, 1 H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 1 H), 3.46 (m, 2H), 3.30 (br, s, 1 H), 2.97 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.04 (br,s, 4H).

Intermediario 10

Tert-butil éster del ácido 4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-carboxílico



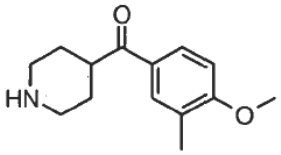
Una solución agitada de tert-butil éster del ácido 4-(metoxi-metil-carbamoil)-piperidin-1-carboxílico (3.0 g, 11.02 mmol) en 30 mL de THF se enfrió a 0 ºC, luego, se agregó gota a gota bromuro de (4-metoxi-3-metilfenil)magnesio (6.21 g, 27.5 mmol) a través de una jeringa bajo N_2 y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h, y luego se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente durante 1 h cuando la reacción se juzgó completa por LCMS. A la mezcla de reacción se agregó lentamente 40 mL de NH_4Cl acuoso saturado y luego la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea dio el compuesto del título como un sólido blanco (1.97 g, 5.62 mmol, rendimiento del 51%). MS (ESI) m/z 334.4 $(M+H^+)$; HPLC (Columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 35-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 2 min.) Tiempo de retención = 1.57 min. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl^3$) δ ppm 1.48 (s, 9 H) 1.62 - 1.91 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 2.78 - 3.02 (m, 2 H) 3.27 - 3.46 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.12 - 4.27 (m, 2 H) 6.87 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.77 (t, *J*=8.10 Hz, 2 H).

Procedimiento alternativo

A una solución de tert-butil éster del ácido 4- (metoxi-metil-carbamoil)-1-carboxílico (5.0 g, 18.36 mmol) en 50 mL de THF seco a temperatura ambiente se agregó gota a gota bromuro de (4-metoxi-3-metilfenil)magnesio (55.1 mL, 0.5 M) bajo N_2, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La reacción se detuvo con solución de sulfato de sodio saturado (10 mL) y se sometió a partición entre salmuera (150 mL) y 10% de alcohol isopropílico/cloroformo (200 mL), y la capa orgánica se eliminó para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea (sílica: 5-35% acetato de etilo/pentano) dio el compuesto del título como un sólido blanco (6.4 g, 19.21 mmol, > 99% de rendimiento). HPLC (Columna C-18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con TFA al 0.1%, a 2 mL/min durante 2 min.) Tiempo de retención = 4.131 min.

Intermediario 11

(4-Metoxi-3-metil-fenil)-piperidin-4-il-metanona



Se agregó ácido trifluoroacético (5.55 mL, 72.0 mmol) a una solución de tert-butil éster del ácido 4- (4-metoxi-3-metil-benzoil) –piperidin-1-carboxílico (4.8 g, 14.4 mmol) en diclorometano (100 mL) y agua (10 mL) y se dejó en agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió en cloroformo (200 mL), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar el producto crudo el cual se usó crudo en la siguiente etapa (sólido blanco). Fórmula molecular calculada = $C_{14}H_{19}NO_2$ = 233.3130, encontrado MS (ESI) m/e 234.4 (M + H^+); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.57 Hz, 6 H) 1.64 - 1.77 (m, 2 H) 1.83 (d, *J*=1.52 Hz, 2 H) 1.97-2.08 (br. s, 2H) 2.26 (s, 3 H) 2.79 (td, *J*=12.38, 3.03 Hz, 2 H) 3.21 (dt, *J*=12.63, 3.79 Hz, 2 H) 3.33 - 3.44 (m, *J*=11.18, 11.18, 3.79, 3.66 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.03 (dq, *J*=6.32, 6.15 Hz, 0.5 H) 6.87 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.83 (dd, *J*=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.77 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H). RP-HPLC analítico (Columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil : 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.1%, a 2 mL/min durante 5 min.) tiempo de retención= 2.444 min.

Procedimiento alternativo 1

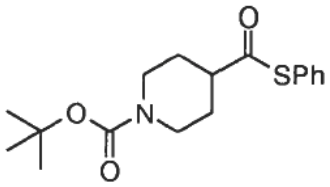
Se trató tert-butil éster del ácido 4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)piperidin- 1-carboxílico (6.4 g, 19.21 mmol) con 90% de ácido trifluoroacético/agua (100 mL) y se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida, se disolvió en 10% de isopropanol/cloroformo (200 mL), se lavó con w/solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre $MgSO_4$ y el solvente se eliminó para dar el producto crudo el cual se usó crudo en el siguiente paso (sólido de color blanco). Fórmula molecular calculada = $C_{14}H_{19}NO_2$ = 233.3130, encontrado MS (ESI) m/e 234.4 (M + H^+); ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) RP-HPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con TFA al 0.1%, a 2 mL/min durante 5 min.) tiempo de retención = 2.514 min.

Procedimiento alternativo 2

Una suspensión de 1-(4-(4-metoxi-3-metilbenzoil) piperidin-1-il) etanona (5.45 g, 19.8 mmol) en HCl 6 N (40 mL) se calentó hasta reflujo durante 12 h y luego concentrado *in vacuo* para un sólido de color púrpura claro. El material se recogió en ~ 100 mL de MeOH con calentamiento y sonicación, se concentró *in vacuo* a ~ 25 mL, se agregó dietil éter (~ 200 mL) para formar un precipitado blanco y una capa acuosa de color púrpura. La capa acuosa se eliminó a través de una pipeta y se concentró *in vacuo*. La suspensión se decantó a través del filtro para recuperar un sólido blanco (1.30 g). El material acuoso se concentró *in vacuo* para formar un aceite de color púrpura que se recogió en éter dietílico y la suspensión resultante se filtró (0.82 g). El filtrado se concentró *in vacuo* para dar un aceite de color púrpura. Se confirmó que el material sólido era el compuesto del título. Fórmula molecular calculada= $C_{14}H_{19}NO_2$ = 233.31, encontrado MS (ESI) m/e 233.9 (M+H^+)

Intermediario 12

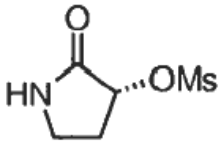
Tert-butil éster del ácido 4-Fenilsulfanilcarbonil-piperidin-1-carboxílico



A una solución de tert-butil éster del ácido piperidin-1.4-dicarboxílico (5.0 g, 21.81 mmol), diisopropiletilamina (5.64 g, 43.6 mmol) en 40 mL de fórmula Dmolecular se agregaron HATU (9.2 g, 24.0 mmol) y bencenotiol (2.7 g, 24.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se detuvo con agua (50 mL), luego se extrajo con DCM (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para dar el producto crudo. (6.85 g, 20.25 mmol) como un aceite de color amarillo. MS (ESI) m/z 321.8 ($M+H^+$); HPLC (Columna C-18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 35-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 2 min.) Tiempo de retención = 1.66 min.

Intermediario 13

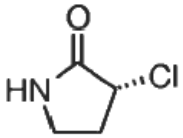
(S)-2-oxo-pirrolidin-3-il éster del ácido metanosulfónico



A una mezcla agitada de (R)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (19.5 g, 193 mmol) y trietilamina (90 mL) a 0 ºC se le agregó una solución de anhídrido metanosulfónico (33.6 g, 193 mmol) en DCM (90 mL) durante 35 minutos, manteniendo una temperatura interna por debajo de 5 ºC. Después de agitar a 0 ºC durante 30 min la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante unas 18 h adicionales y luego se concentró *in vacuo*. Este material se combinó con 12 g de material crudo de lotes anteriores y luego se purificó por cromatografía sobre sílica gel para producir 35 g del compuesto del título.

Intermediario 14

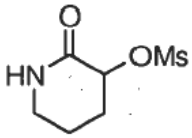
(S)-2-oxo-pirrolidin-3-il éster del ácido metanosulfónico



A una solución de (S)-3-hidroxipirrolidin-2-ona (120 g, 1.19 mol) en piridina (38.4 mL, 475 mmol) y diclilorometano (3 L) a 10 ºC se agregó cloruro de tionilo (173 mL, 2.37 mol) gota a gota y la reacción se agitó durante unas 3 h adicionales. La reacción se concentró *in vacuo*, se recogió en diclorometano y se purificó por filtración a través de un tapón de sílica gel, eluyendo con 10 L de acetato de etilo. El material se concentró *in vacuo* hasta aproximadamente 1 L, se diluyó con 1.5 L de éter dietílico y se calentó suavemente durante 15 min. La suspensión se filtró, se lavó con éter dietílico (500 mL), se secó *in vacuo*, se recogió en éter dietílico (1 L) y se calentó a 45 ºC y luego se filtró para aportar 105 g del compuesto del título como un sólido de color blanco.

Intermediario 15

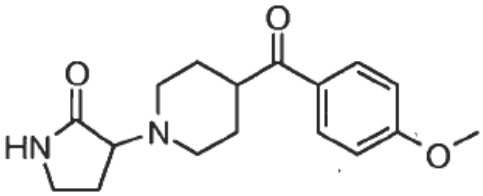
2-oxo-piperidin-3-il éster del ácido metanosulfónico



A una suspensión de 3-hidroxi-piperidin-2-ona (500 mg, 4.34 mmol, 1.0 eq) y trietilamina (0.908 mL, 6.51 mmol, 1.5 eq) en diclorometano (3 mL) a 0 ºC se agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (497 mg, 4.34 mmol, 1.0 eq) disuelto en diclorometano (1 mL). La reacción se completó en 30 min a juzgar por LCMS. Un precipitado de color naranja se filtró, se redisolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía de columna ($MeOH/CH_2Cl_2$) para dar el compuesto del título como un sólido blanco ceroso (204 mg, 1.056 mmol, rendimiento 24.3%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 5.78 (br. s, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 3.30 - 3.44 (m, 2 H) 3.27 (s, 3 H) 2.24 - 2.37 (m, 1 H) 2.08 - 2.21 (m, 1 H) 1.98 - 2.08 (m, 1 H) 1.79 - 1.96 (m, 1 H). MS (m/z, MH^+): 193.7

Intermediario 16

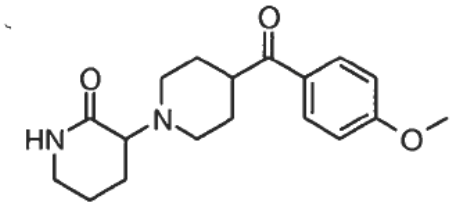
3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona



En un matraz de fondo redondo de 1 L se agregó (S)-2-pirrolidin-3-il éster de ácido metanosulfónico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en La solicitud de Patente Europea, 257 602, de Marzo 2 de 1988) (95 mmol, 17 g) y (4-metoxi-fenil) -piperidin-4-il-metanona (95 mmol, 20.8 g) en DIEA (379 mmol, 66.3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 18 horas. La capa superior se separó por decantación y se realizó cromatografía de columna instantánea en sílica gel en el residuo restante eluyendo con acetato de etilo hasta 20% de MeOH/acetato de etilo para proveer el compuesto del título como un sólido de color beis claro (13 g, rendimiento del 49%). MS calculado = 302.4, MS encontrado (ESI) m/e 303.4 ($M+H^+$); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.69 - 1.89 (m, 4 H) 2.11 - 2.18 (m, 1 H) 2.18 - 2.30 (m, 1 H) 2.50 (td, *J*=11.29, 3.01 Hz, 1 H) 2.78 (td, *J*=11.54, 3.01 Hz, 1 H) 2.84 - 2.91 (m, 1 H) 3.13 (d, *J*=11.54 Hz, 1 H) 3.24 - 3.41 (m, 7 H) 3.49 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=9.00 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H); Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.305 min.

Intermediario 17

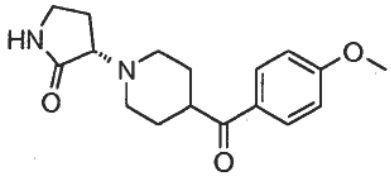
4-(4-Metoxi-benzoil)-[1.3']bipiperidinil-2'-ona



A una solución de 2-oxo-piperidin-3-il éster del ácido metanosulfónico (250 mg, 1/294 mmol, 1.0 eq) y (4-metoxifenil)- piperidin-4-il-metanona (312 mg, 1.423 mmol, 1.1 eq) en acetonitrilo (2.5 mL) se agregó diisopropiletilamina (351 mg, 0.475 mL, 2.1 eq) y la reacción se calentó a 85 ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo oleoso resultante se purificó mediante cromatografía de columna en sílica gel ($Me-OH/CH_2Cl_2$) para dar el compuesto del título como un aceite claro (142 mg, 0.449 mmol, rendimiento del 34.7%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSOd6) δ ppm 7.95 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H) 7.39-7.43 (br. s, 1 H) 7.04 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.23 - 3.33 (m, 2 H) 2.97 - 3.14 (m, 4 H) 2.74 - 2.85 (m, 2 H) 1.75 - 1.91 (m, 2 H) 1.57 - 1.75 (m, 4 H) 1.47-1.54 (m, 2 H). MS (m/z, MH^+): 316.8

Intermediario 18

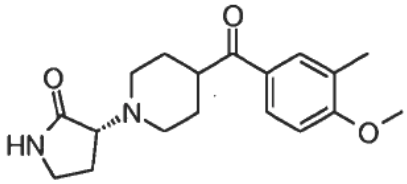
(S)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona



A una suspensión de (4-metoxifenil)(piperidin-4-il)metanona (34 g, 155 mmol) y metanosulfonato de (R)-2-oxopirrolidin-3-ilo (34.7 g, 194 mmol) en acetonitrilo (388 mL) a temperatura ambiente se agregó DIPEA (108 mL, 620 mmol) y la reacción se calentó hasta 60 ºC durante 29 h, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para producir un sólido ceroso que se recogió en acetato de etilo (300 mL) y se sometió a sonicación. La mezcla se filtró y el sólido blanco resultante se lavó con acetato de etilo (200 mL) para dar 21.05 g. Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre sílica gel (330 g de isco 0.01% NH_4OH 5-10% MeOH/acetato de etilo). Las fracciones puras se combinaron, se concentraron *in vacuo* y luego se recogieron en acetato de etilo (80-100 mL) y se agitaron. Se formó un precipitado blanco que se recogió por filtración. El filtrado se concentró hasta un aceite dorado, se recogió en acetato de etilo para producir un precipitado blanco que se recogió por filtración. Se obtuvo un total de 27.7 g del material del título como un sólido blanco. MS calculado = 302.4, MS encontrado (ESI) m/e 303.4 ($M+H^+$)

Intermediario 19

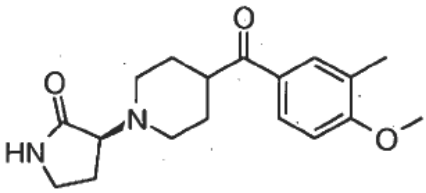
(R)-3-(4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona



En un matraz de fondo redondo de 1 L se agregó (S)-2- oxo-pirrolidin-3-il éster del ácido metanosulfónico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la Solicitud de Patente Europea 257602, de marzo 2 de 1988) (18.75 mmol, 3.36 g) y (4-metoxi-3-metil-fenil) -piperidin-4-il-metanona (18.75 mmol, 4.37 g) en DIEA (75 mmol, 13.1 mL) y acetonitrilo (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 4 horas. La reacción se evaporó bajo vacío y se llevó a cabo cromatografía de columna instantánea en sílica gel en el residuo restante eluyendo con acetato de etilo hasta 20% de MeOH/acetato de etilo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (4 g, rendimiento del 67,4%). Calculado para $C_{18}H_{24}N_2O_3$ MS = 316.4036, MS encontrado (ESI) m/e 317.1863 ($M+H^+$); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.69 - 1.89 (m, 4 H) 2.08 - 2.21 (m, 1 H) 2.24 - 2.30 (m, 1 H) 2.44 - 2.56 (m, 1 H) 2.73 - 2.84 (m, 1 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 3.08 - 3.17 (m, 1 H) 3.30 - 3.42 (m, 6 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 6.95 - 7.04 (m, 1 H) 7.72 - 7.81 (m, 1 H) 7.83 - 7.90 (m, 1 H); tiempo de retención de RP-HPLC analítico = 4.67 min.

Intermediario 20

(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona

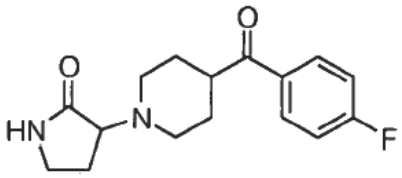


En un matraz de fondo redondo de 1 L se agregó (R)-2-oxo-pirrolidin-3-il éster del ácido metanosulfónico (19.72 mmol, 3.53 g) (4-metoxi-3-metil-fenil) -piperidin-4-il-metanona (19.72 mmol, 4.60 g) en DIEA (79 mmol, 13.8 mL) y acetonitrilo (75 mL). La mezcla de reacción se calentó a 85 ºC durante 13 horas. La reacción se evaporó bajo vacío y se llevó a cabo cromatografía de columna instantánea y sílica gel en el residuo restante eluyendo con 5% de MeOH/acetato de etilo al 20% de MeOH/acetato de etilo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (4.6 g, rendimiento del 73.7%). Calculado para MS de $C_{18}H_{24}N_2O_3$ = 316.4036, encontrado MS (ESI) m/e 317.1876 ($M+H^+$); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.82 - 1.97 (m, 4 H) 2.15 - 2.36 (m, 5 H) 2.48 - 2.59 (m, 1 H) 2.90 - 3.04 (m, 2 H) 3.07 - 3.15 (m, 1 H) 3.23 - 3.44 (m, 3 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 6.08-6.13 (br. s, 1 H) 6.85 (s, 1 H)

7.77 (s, 1 H) 7.83 (dd, *J*=8.53, 2.01 Hz, 1 H), Tiempo de retención de RP-HPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.557 min.

Intermediario 21

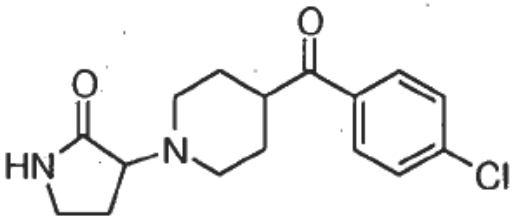
3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona



A un vial para microondas de 10 mL se agregó (S)-2-oxo-pirrolidin-3-il éster del ácido metanosulfónico (4.97 mmol, 890 mg) y clorhidrato de (4-fluoro-fenil) -piperidin-4-il-metanona (4.97 mmol, 1.21 g) en DIEA (24.8 mmol, 5 mL) se calentó a 85 ºC durante 105 min. La DIEA se decantó y se llevó a cabo cromatografía de columna instantánea (sílica) eluyendo con acetato de etilo hasta 20% de MeOH/acetato de etilo produjo el compuesto del título (112 mg, rendimiento del 7.8%). MS (ESI) m/e 291.2 ($M+H^+$), calculado 290.33; Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.303 min.

Intermediario 22

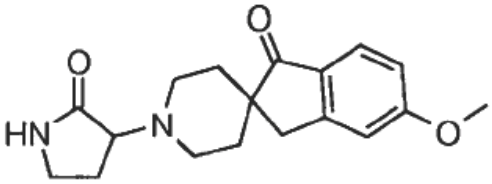
3-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona



Un vial de microondas de 10 mL que contenía (S)-2-oxo -pirrolidin-3-il éster del ácido metanosulfónico (0.56 mmol, 100 mg) y (4-cloro-fenil) -piperidin-4-il-metanona (0.56 mmol, 125 mg) en DIEA (2.8 mmol, 0.5 mL) se calentó a 85 ºC durante 105 min. La diisopropiletilamina se separó por decantación y se llevó a cabo cromatografía de columna instantánea (sílica) eluyendo con acetato de etilo hasta 20% de MeOH/acetato de etilo produjo el compuesto del título (53 mg, rendimiento del 31%). MS (ESI) m/e 307.3 ($M+H^+$), calculado 306.2; Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.506 min.

Intermediario 23

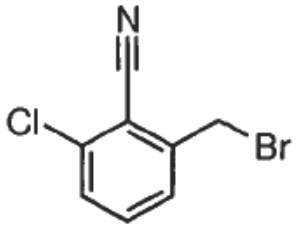
5-metoxi-1'-(2-oxopirrolidin-3-il)espiro[indeno-2.4'-piperidin]-1(3H)-ona



A un matraz de fondo redondo de 250 mL se agregó (S)-2-oxo-pirrolidin-3-il éster del ácido metanosulfónico (2) (4.76 mmol, 852 mg) y 5-metoxiespiro [indeno-2.4'-piperidin]-1(3H)-ona (3) (4.32 mmol, 1.00 g) en DIEA (17.29 mmol, 3.02 mL) y acetonitrilo (20 mL). La solución se calentó entonces hasta 85 ºC durante 90 min. La reacción se concentró *in vacuo* y se llevó a cabo cromatografía de columna instantánea (sílica) eluyendo con acetato de etilo hasta 20% de MeOH/acetato de etilo produjo el compuesto del título (1.05 g, rendimiento del 77%). MS calculado = 306.2, encontrado MS (ESI) m/e 307.3 ($M+H^+$); Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.253 min.

Intermediario 24

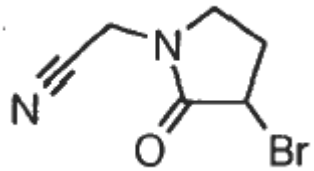
2-(bromometil)-6-clorobenzonitrilo



A una solución de 2-cloro-6-metilbenzonitrilo (2.0 g, 13 mmol) y N-bromosuccinimida (2.6 g, 15 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL) se agregó azobisisobutironitrilo (0.20 g, 1.2 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h y luego se enfrió, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *in vacuo*. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo:hexano, 0: 100 a 30:70) para dar el producto sólido de color blanco (1.4 g, 46%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.59 (m, 3 H), 4.64 (s, 2 H).

Intermediario 25

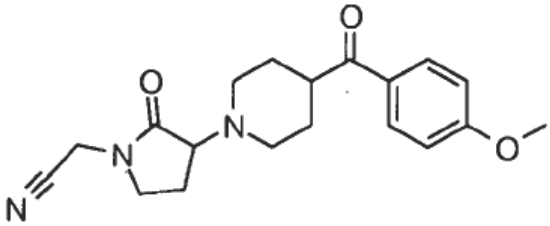
2-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)acetonitrilo



A una solución de cloruro de 2.4-dibromobutanoilo (3.6 g, 14 mmol) en DCM (100 mL) y clorhidrato de 2-aminoacetonitrilo (1.3 g, 14 mmol) se agregó trietilamina (5.7 mL, 41 mmol) a 0 ºC. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Al material resultante se agregó cloruro de metileno y se lavó con agua y luego con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo resultante se recogió en tolueno (130 mL) y a 0 ºC se agregó hidruro de sodio (545 mg, 13.6 mmol, 60% en aceite mineral) porción a porción durante 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y luego se vertió en agua con hielo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: hexano, 0:100 a 100:0) para producir un aceite marrón (730 mg, rendimiento del 26%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.37-4.50 (m, 2 H), 4.10-4.28 (m, 1 H), 3.70 (dq, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1 H), 3.51-3.59 (m, 1 H), 2.65-2.79 (m, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 2.33-2.50 (m, 1 H).

Intermediario 26

2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetonitrilo

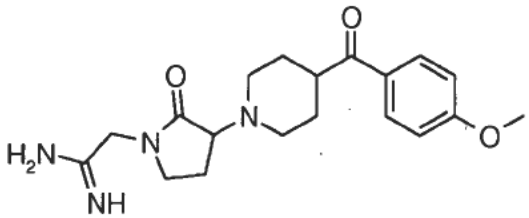


A una solución de 2-(2-bromo-5-oxopirrolidin-1-il)acetonitrilo (730 mg, 3.6 mmol) y clorhidrato de (4-metoxifenil)(piperidin-4 il) metanona (920 mg, 3.6 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agregó trietilamina (1.5 mL, 11 mmol). La mezcla se calentó en microondas a 130 ºC durante 12 minutos. El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se recogió en cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se purificó por cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo: hexano, 10:90 a 100:0) para producir aceite de color ligeramente amarillo (950 mg,

rendimiento del 74%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 4.22-4.39 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.57 (dt, *J* = 22.6, 9.0 Hz, 2 H), 3.40-3.51 (m, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.23-3.39 (br s, 1 H), 2.93-3.20 (m, 3 H), 2.33-2.61 (m, 2 H), 2.13-2.31 (m, 1 H), 1.83-2.03 (m, 4 H). HRMS calculado para $C19H_23N3O_3$ 342.1818, encontrado (ESI, $[M + H]^+$), 342.1830.

Intermediario 27

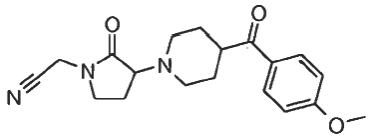
Clorhidrato de 2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetimidamida



A una solución de 2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetonitrilo (690 mg, 2.0 mmol) en metanol (15 mL) se agregó metóxido de sodio (0.046 mL, 0.20 mmol, 25%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó cloruro de amonio (120 mg, 2.3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se agregó acetato de etilo en heptano (40%), se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró, el sólido resultante se lavó con éter para dar un sólido pálido (800 mg, rendimiento del 100%) pálido. MS m/z 342.4 (M+1), tiempo de retención 0.79

Intermediario 28

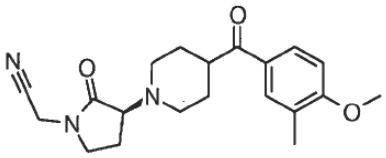
2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetonitrilo



A una solución de 3-[4-(4-metoxi-benzoil) piperidin-1-il] piperidin-1-il -pirrolidin-2-ona (1.65 mmol, 500 mg) y cloroacetonitrilo (1.65 mmol, 0.125 g) en THF (30 mL) y DMF (5 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 2.48 mmol, 0.099 g) y se calentó a 70 ºC durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se secó bajo vacío. Se llevó a cabo cromatografía de columna instantánea (sílica) eluyendo con acetato de etilo hasta 20% de MeOH/acetato de etilo y proveyendo el compuesto del título en forma de un residuo de color blanquecino (125 mg, rendimiento de 22.1%). MS calculado = 341.4, MS encontrado (ESI) m/e 342.9 ($M+H^+$); Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.472 min.

Intermediario 29

{(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-acetonitrilo

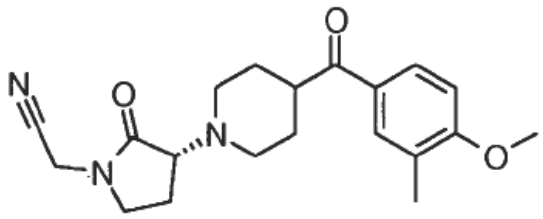


A una solución de (S)-3- [4-(4-metoxi-3-metil-benzoil) -piperidin-1-il] -pirrolidin-2-ona (6.32 mmol, 2.0 g) y bromoacetonitrilo (18.96 mmol, 2.275 g) en THF (60 mL) a 0 ºC a 0 ºC se agregó hidruro de sodio (60%, 18.96 mmol, 0.76 g) y se dejó en agitación bajo atmósfera de N_2 durante 1 hora. Se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agregó cloroacetonitrilo (2 mL). Después de 30 min la reacción se enfrió hasta 0 ºC y se detuvo con solución saturada de cloruro de amonio. Se realizó cromatografía de columna instantánea (sílica) eluyendo con 3% de MeOH/acetato de etilo para 15% de MeOH/acetato de etilo y proveyó el compuesto del título como una espuma de color marrón rojizo (1.6 g, rendimiento del 71.2%). Fórmula molecular calculada = $C_{20}H_{25}N_3O_3$ = 355.4406, MS

encontrado (ESI) m/e 356.6 ($M+H^+$); Tiempo de retención de RP-HPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.831 min.

Intermediario 30

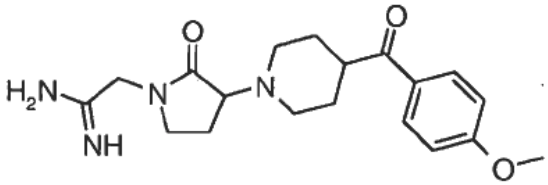
{(R)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-acetonitrilo



A una solución de (R)-3-[4- (4-metoxi-3-metil-benzoil) -piperidin-1-il] -pirrolidin-2-ona (6.32 mmol, 2.0 g) y cloroacetonitrilo (6.32 mmol, 0.48 g) en THF (50 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 9.48 mmol, 0.38 g) y se calentó a 70 ºC durante 30 min. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se secó bajo vacío. Se llevó a cabo cromatografía de columna instantánea (sílica) eluyendo con acetato de etilo hasta 20% de MeOH/acetato de etilo y proveyó el compuesto del título en forma de un residuo de color blanquecino (1.1 g, rendimiento 49%). Fórmula molecular calculada= $C_{20}H_{25}N_3O_3$ = 355.4406, MS encontrado (ESI) m/e 356.1978 ($M+H^+$); Tiempo de retención de RP-HPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.591 min.

Intermediario 31

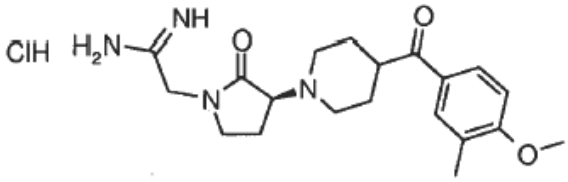
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo pirrolidin-1-il}-acetamidina



A una solución de 2-(3-(4- (4-metoxibenzoil)piperidin-1-il) -2-oxopirrolidin-1-il)acetonitrilo (125 mg, 0.366 mmol) en metanol se agregó metóxido de sodio (4 mL) (2 mg, 0.037 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se agregó cloruro de amonio (23.5 mg, 0.439 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se agregó acetato de etilo en pentano (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La filtración proveyó un sólido que se lavó con éter para dar un sólido pálido (130 mg, 100%). MS m/z 360.0 (M + 1), Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.139 min.

Intermediario 32

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-acetamidina

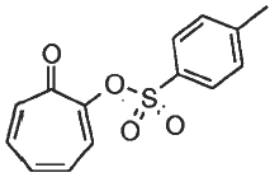


A una solución de {(S)-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)]- piperidin-1-il -2-oxo-pirrolidin-1-il} acetonitrilo (1.60 g, 4,5 mmol) en metanol (40 mL) se agregó metóxido de sodio (511 mg, 9.45 mmol) y se agitó a 40 ºC durante 3 horas. Se agregó cloruro de amonio (265 mg, 9.45 mmol) y la mezcla se agitó a 40 ºC de temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se agregó cloroformo en acetato de etilo (volumen de 1:2) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La centrifugación a 1500 rpm durante 30 min. proveyó un sólido de color beis (1.8 g, 98%). HRMS calculado para $C_{20}H_{29}N_4O_3Cl$ 372.4712, encontrado (ESI, $[M + H]^+$), encontrado 373.2242. ^1H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$-*d*) δ ppm 1.75-1.98 (m, 5 H) 2.19 - 2.40 (m, 7 H) 2.48 - 2.65 (m, 1 H) 2.76 - 3.01 (m, 3 H) 3.16 - 3.36 (m, 3 H) 3.46 - 3.64 (m, 3 H) 3.81 - 3.94 (m, 6 H) 4.34 (d, *J*=16.56 Hz, 1 H) 4.52 (d, *J*=16.56 Hz, 1 H) 6.84 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.28 (s, 1 H) 7.70 - 7.87 (m, 3 H) 8.51 (s, 1 H), Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.385 min.

Intermediario 33

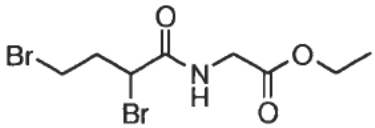
7-oxo-ciclohepta-1.3.5-trienil éster del ácido tolueno-4-sulfónico



El material del título se sintetizó de acuerdo con las condiciones encontradas en Chem. Pharm. Bull. 54(5), 703, (2006*).*

Intermediario 34

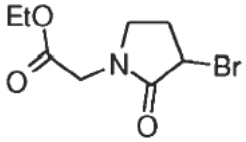
2-(2.4-dibromobutanamido)acetato de etilo



A una mezcla agitada de clorhidrato de 2-aminoacetato de etilo (1.568 g, 11.24 mmol) en diclorometano (9 mL) y agua (2 mL) a 0 ºC se agregó una solución de cloruro de 2.4-dibromobutanoilo (3.0 g, 10.21 mmol) en diclorometano (2 mL). Una solución de hidróxido de sodio en agua (11.5 M, 2 mL) y se agregó entonces lentamente. La reacción se agitó 1 hora a 0 ºC y luego 15 minutos a temperatura ambiente. La reacción se trató entonces con diclorometano (40 mL) y agua (25 mL). Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, concentró, y se secó *in vacuo* para dar el compuesto racémico del título crudo (3.165 g en 90% de pureza, rendimiento 84%) como un claro aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6.81 (br s, 1 H), 4.58 (dd, *J*=8.84, 4.80 Hz, 1 H), 4.21 - 4.31 (m, 2 H), 4.07 (d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 3.51 - 3.63 (m, 2 H), 2.62 - 2.75 (m, 1 H), 2.44 - 2.57 (m, 1 H), 1.28 - 1.36 (m, 3 H).

Intermediario 35

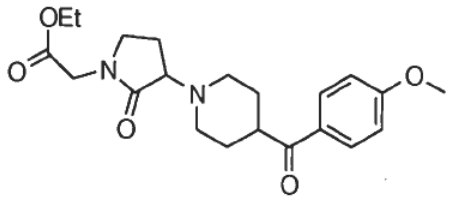
2-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il)acetato de etilo



A una solución agitada de 2-(2.4-dibromobutanamido)acetato de etilo (2.847 g, 8.60 mmol) en benceno (8.6 mL) a 5 ºC se agregó en porciones una dispersión en aceite mineral al 60% (344 mg) de hidruro de sodio (206 mg, 8.60 mmol) durante 20 minutos. La reacción se agitó 10 minutos adicionales antes de verterla sobre agua con hielo y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron. La fase orgánica fue lavada con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó. La mezcla de dibromuro de partida y el producto se purificó por elución a través de una columna de sílica gel con un gradiente de 0 a 100% de acetato de metilo/heptano para dar el compuesto racémico del título (523 mg, rendimiento 24%) como un aceite claro. MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$] = 251.5. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 4.46 (dd, *J*=7.07, 3.03 Hz, 1 H), 3.96 - 4.28 (m, 4 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 3.43 - 3.53 (m, 1 H), 2.63 - 2.76 (m, 1 H), 2.34 - 2.43 (m, 1 H), 1.26 - 1.34 (m, 3 H).

Intermediario 36

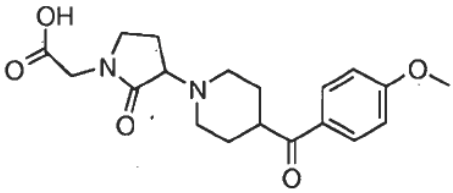
2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetato de etilo



Se agitó a temperatura ambiente clorhidrato de 4-metoxifenil) (piperidin-4-il)metanona (524 mg, 2.05 mmol) con trietilamina (0.657 mL, 477 mg, 4.71 mmol) en acetonitrilo (80 mL). Se agregó a la mezcla una solución de 2-(3-bromo-2-oxopirrolidin-1-il) acetato de etilo (513 mg, 2.05 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La reacción se agitó 3 horas a 40 ºC y luego durante la noche a 50 ºC. Después de 24 horas la reacción no estaba completa y la reacción se agitó 48 horas adicionales a 70 ºC, y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron *in vacuo*. El sólido crudo de color naranja se eluyó a través de una columna de sílica gel con un gradiente de 0 a 10% de metanol/diclorometano para dar el compuesto racémico del título (730 mg, rendimiento del 87%, 95% de pureza) como un aceite espeso de color ámbar. MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$] = 389.5. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7.90 - 7.95 (m, 2 H), 6.91 - 6.96 (m, 2 H), 4.17 - 4.24 (m, 2 H), 3.95 - 4.17 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.56 - 3.64 (m, 1 H), 3.36 - 3.50 (m, 2 H), 3.18 - 3.29 (m, 1 H), 3.04 - 3.13 (m, 1 H), 2.93 - 3.04 (m, 2 H), 2.41 - 2.56 (m, 1 H), 2.20 - 2.35 (m, 1 H), 2.04 - 2.19 (m, 1 H), 1.80 - 1.95 (m, 4 H), 1.26 - 1.32 (m, 3 H).

Intermediario 37

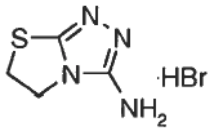
ácido 2-(3-(4-(4-Metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acético



A una solución de 2-((4- (4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il) acetato de etilo (727 mg, 1.778 mmol) en etanol (36 mL) se agregó una solución acuosa de NaOH 2 N (1.8 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó entonces a pH 7 con HCl 1 N. Los solventes se eliminaron *in vacuo*, luego se formó un azeótropo 3 veces con diclorometano. El sólido espumoso de color amarillo claro se secó bajo alto vacío para producir el producto racémico del título (835 mg). MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$] = 360.9. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 7.89 - 8.01 (m, 2 H), 6.96 - 7.11 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.46 - 3.68 (m, 2 H), 3.13 - 3.46 (m, 5 H), 2.93 - 3.04 (m, 1 H), 2.61 - 2.84 (m, 1 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 1.95 - 2.11 (m, 1 H), 1.81 - 1.95 (m, 1 H), 1.64 - 1.78 (m, 2 H), 1.44 - 1.63 (m, 2 H).

Intermediario 38

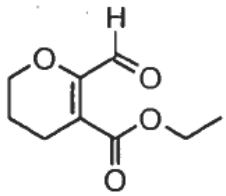
Bromhidrato de 5,6-dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-amina



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento ejemplificado en la siguiente cita: On triazoles XLVIII [1]. Synthesis of isomeric aminothiazolo[1,2,4]triazole, amino[1,2,4]triazolo[1,3]thiazina y -[1,3]thiazepine. Prauda, Ibolya; Reiter, Jozsef. Egis Pharmaceuticals Ltd., Budapest, Hung. Journal of Heterocyclic Chemistry (2003), 40(5), 821-826

Intermediario 39

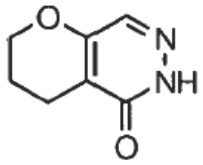
6-formil-3.4-dihidro-2H-piran-5-carboxilato de etilo



Una mezcla de 6-metil-3,4-dihidro-2H-piran-5-carboxilato de etilo (6.0 g, 35.3 mmol) y dióxido de selenio (4.3 g, 38.8 mmol) se agitó en ácido acético (141 mL) 5 horas a 110 ºC. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel con gradiente 0 a 15% de acetato de etilo/heptano, seguido por 15% para producir el compuesto del título (1.710 g) como un aceite ámbar en aproximadamente 90% de pureza. MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$] = 185.3. 185.3. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 10.22 (s, 1 H), 4.28 (q, *J*=7.24 Hz, 2 H), 4.12 - 4.19 (m, 2 H), 2.54 (t, *J*=6.57 Hz, 2 H), 1.88 - 1.98 (m, 2 H), 1.30 - 1.38 (m, 3 H).

Intermediario 40

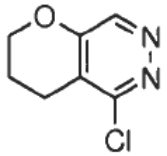
3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



A una solución agitada a 0 ºC de 6-formil-3,4-dihidro-2H-piran-5-carboxilato de etilo (1.705 g, 9.26 mmol) en metanol (80 mL) se agregó muy rápidamente 35% de hidrato de hidrazina (0.311 g , 9.72 mmol). Después de 20 minutos, el solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se trató con ácido acético (70 mL) y agua (7 mL) y se agitó a 110 ºC durante 20 minutos. Los solventes se eliminaron *in vacuo*. El residuo crudo se eluyó mediante cromatografía en sílica gel con un gradiente de 0 a 25% de metanol/diclorometano para producir el compuesto del título (1.384 g) como un sólido de color amarillo claro mejor que en 90% de pureza. MS (ESI) [m/e, $(M+H)^+$] = 153,2. 153.2. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 10.56 (br s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.17 - 4.35 (m, 2 H), 2.57 (t, *J*=6.57 Hz, 2 H), 1.99 - 2.08 (m, 2 H).

Intermediario 41

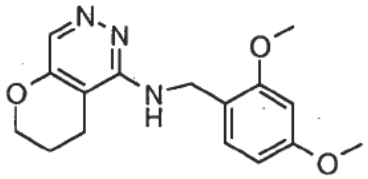
5-Cloro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazina



Se agitó 3,4-dihidro-2H-pirano [2,3-d]piridazin-5 (6H)-ona (400 mg, 2.63 mmol) en oxicloruro de fósforo (4 mL, 6.58 g, 42.9 mmol) a 95 ºC durante casi 2 horas. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y el exceso de oxicloruro de fósforo se eliminó *in vacuo*. El residuo se trató con hielo (~ 15 g) y muy lentamente con carbonato de potasio sólido hasta pH> 7. Un sólido color bronce se aisló por filtración y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título (267 mg, rendimiento del 57%). MS (ESI) [m/e, (M) +] = 170.6. 1 H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8.68 (s, 1 H), 4.28 - 4.42 (m, 2 H), 2.78 (t, *J*=6.32 Hz, 2 H), 2.05 - 2.20 (m, 2 H).

Intermediario 42

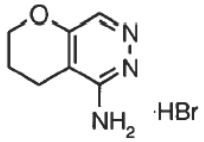
N-(2,4-dimetoxibenzil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazin-5-amina



Una mezcla de 5-cloro-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazina (150 mg, 0.879 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.154 mL, 114 mg, 0.879 mmol), y 2,4-dimetoxibencilamina (294 mg, 1.76 mmol) en isopropanol (2 mL) se calentó en un tubo sellado 18 horas a 115 ºC y luego 4.5 horas a 145 ºC antes de la adición de un exceso de 2,4-dimetoxibencilamina (aproximadamente 2 g , 12 mmol). La reacción se agitó a 145 ºC durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el isopropanol se eliminó *in vacuo*. El producto crudo se trató con éter dietílico (30 mL). Un sólido de color bronce se eliminó por filtración. El filtrado se lavó dos veces con pequeñas cantidades de cloruro de amonio acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel con un gradiente de 0 a 10% de metanol/diclorometano para producir el compuesto del título (159 mg) como un aceite espumoso de color ámbar. MS (ESI) [m/e, (M) +] = 301.8. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 7.35 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 6.36 - 6.56 (m, 2 H), 4.73 (d, *J*=5.56 Hz, 2 H), 4.37 - 4.56 (m, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.27 - 2.31 (m, 2 H), 2.04 - 2.11 (m, 2 H).

Intermediario 43

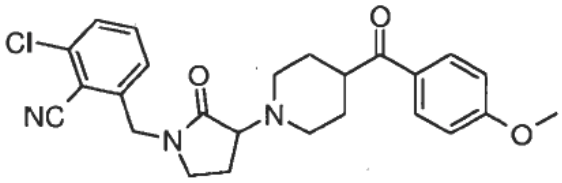
Bromhidrato de 3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazin-5-amina



Una mezcla de N-(2.4-dimetoxibencil) -3,4-dihidro-2H-pirano [2,3-d] piridazin-5-amina (158, 0.524 mmol) y 30% en peso de ácido bromhídrico/ácido acético (0.3 mL, 0.4 g, 1.5 mmol) en ácido acético (3 mL) se agitó casi 2 horas a 90 ºC. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron *in vacuo*. El sólido de color rojo oscuro se lavó con éter dietílico y después se secó para producir el compuesto del título crudo (122 mg) en aproximadamente 65% de pureza. MS (ESI) [m/e, $(M)^+$] = 151.7. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 8.22 (s, 1 H), 8.11 (br s, 2 H), 4.36 - 4.40 (m, 2 H), 2.47 (t, *J*=6.32 Hz, 2 H), 1.98 - 2.06 (m, 2 H).

Ejemplo 1:

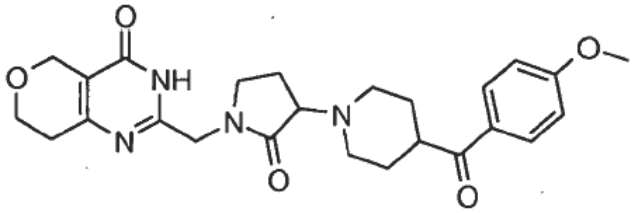
2-Cloro-6-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-benzonitrilo



A una solución de 3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (70 mg, 0.23 mmol) y 2- (bromometil)- 6-clorobenzonitrilo (80 mg, 0.35 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y dimetilformamida (0.1 mL) se agregó hidruro de sodio (46 mg, 1.2 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron lentamente diclorometano y metanol para detener la reacción. La mezcla se filtró entonces a través de una almohadilla corta de la columna de sílica gel, el solvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (acetato de etilo:hexano, 10:90 a 100:0) primero y luego (metanol:diclorometano, 1:99 a 10:90) para dar aceite marrón el cual se purificó adicionalmente por HPLC para dar un producto incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (m, 2 H), 7.45 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 1 H), 7.30 (d, *J*=7.5 Hz, 1 H), 6.87 (m, *J*=9.0 Hz, 2 H), 4.62 (q, *J*=15.6 Hz, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.50 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.11 - 3.37 (m, 3 H), 2.94 - 3.11 (m, 1 H), 2.75 - 2.94 (m, 2 H), 2.28 - 2.54 (m, 1 H), 2.09 - 2.28 (m, 1 H), 1.90 - 2.09 (m, 1 H), 1.66 - 1.90 (m, 4 H). HRMS calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_3$ 452.1741, encontrado (ESI, $[M + H]^+$), 452.1760.

Ejemplo 2:

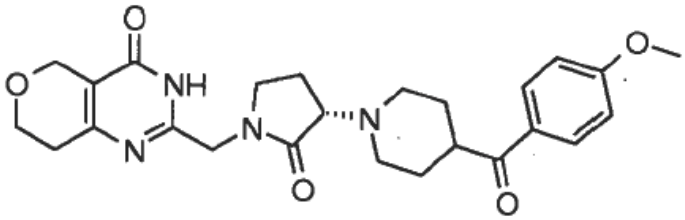
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona



A una solución de 3-[4-(4-metoxi-benzoil)]-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona (43.7 mmol, 13,2 g) y 2-clorometil-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona (48 mmol, 9.6 g) en THF (400 mL) y la fórmula DMF (20 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 153 mmol, 6.1 g) y se calentó a 70 ºC durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con 1 L de éter, y el sólido resultante en suspensión se filtró y se secó bajo vacío proveyendo el compuesto del título como un sólido blancuzco (22 g, rendimiento del 95.3%). HRMS calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5$ 466.5417, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 467.2305. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.67 - 1.92 (m, 4 H) 2.05 - 2.24 (m, 2 H) 2.47 - 2.64 (m, 3 H) 2.72 - 2.82 (m, 1 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 3.26 - 3.47 (m, 10 H) 3.68 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 3.83 - 3.99 (m, 5 H) 4.16 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H) 4.40 - 4.58 (m, 3 H) 7.01 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.97 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), Tiempo de retención de RPHPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/min durante 5 min.) = 2.455 min.

Ejemplo 3:

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona



Se disolvió 2-{3-[4-(4-Methoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]iyrimidin-4-ona (21 g) en metanol (2.1 L) y se sometió a sonicación durante 30 min y el material no disuelto se eliminó por filtración. La separación quiral mediante cromatografía SFC en una columna Whelk0-1 3.0 x 25.0 cm (S, S) eluyendo 50% de MeOH/1% de isopropilamina/CO_2 (v/v) a 70 mL/min a 125 bar produciendo 7.91 g de material. El material se codestiló con cloroformo (10 x 1 L) bajo vacío hasta sequedad. La muestra seca se disolvió en acetonitrilo/agua y se congeló por inmersión en N_2 líquido y se puso bajo vacío (0.014 torr) durante 3 días. El material liofilizado se disolvió en acetonitrilo y se trató con K_2CO_3 (6.3 g) y se calentó a 80 ºC durante 45 min., se filtró y se secó (9.1 g). La sal de (8 g) se disolvió en 40 mL de agua y se enfrió a 0 ºC, se agregó HCl acuoso (5 mL de una solución al 15% enfriada a 0 ºC) gota a gota hasta pH 9.5 después de lo cual la solución se volvió turbia. La solución se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL) y se concentró hasta sequedad. El compuesto se secó adicionalmente en un tubo bajo vacío a 65 ºC dando lugar a la base libre de (4.246 g, rendimiento del 40.4%). HRMS calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5$ 466.5417, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 467.2305 .; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.67 - 1.91 (m, 4 H) 2.08 - 2.31 (m, 2 H) 2.48 - 2.58 (m, 1 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 2.78 - 2.87 (m, 1 H) 2.89 - 2.98 (m, 1 H) 3.11 - 3.19 (m, 1 H) 3.27 - 3.41 (m, 12 H) 3.45 - 3.52 (m, 2 H) 3.64 (t, *J*=8.53 Hz, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.91 (t, *J*=5.52 Hz, 2 H) 4.38 (d, *J*=10.54 Hz, 2 H) 4.48 (s, 2 H) 7.01 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2 mL/in durante 5 min.) = 2.455 min.

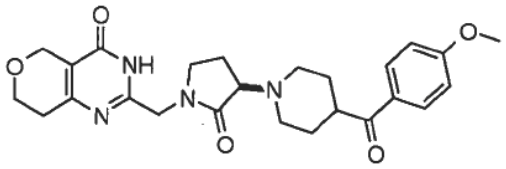
Procedimiento alternativo

Una solución de (S)-3-(4- (4-metoxibenzoil) piperidin-1-il) pirrolidin-2-ona (25.66 g, 85 mmol) en THF (283 mL) se enfrió a -1.7 ºC y para esto se agregó lentamente NaH (10.18 g, 255 mmol) y 2-clorometil-3,5,7,8-tetrahidropirano-[4,3-d] pirimidin-4-ona (89 mmol, 17.88 g) manteniendo la temperatura por debajo de 5 ºC. El recipiente de reacción se sumergió en un baño de agua con hielo y se dejó en el baño hasta expirar durante la noche. Cuando la reacción se completó por LCMS (aproximadamente 15 h), la reacción se enfrió hasta 1.7 ºC y se agregó lentamente NH_4Cl saturado, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 ºC. La mezcla se diluyó con diclorometano (500 mL) y NaOH 1 N (500 mL) y se dividió en dos lotes que se procesaron de forma idéntica. Se agregó más NaOH 1 N (500 mL) y la capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 500 mL). La capa acuosa se ajustó a pH 7 usando

aproximadamente 250 mL de HCl 3 N y se extrajo con diclorometano (4 x 500 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. El material crudo se recogió en diclorometano (500 mL) y se agregó acetato de etilo (500 mL). La solución resultante se concentró hasta un volumen aproximado de 300 mL y se sembró con el compuesto puro del título y se concentró adicionalmente *in vacuo*. A esta solución agitada se agregó acetato de etilo (500 mL) y una siembra del compuesto puro del título. La filtración de la suspensión proveyó el compuesto del título como un sólido blanco (32.87 g, 70.5 mmol).

Ejemplo 4:

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona



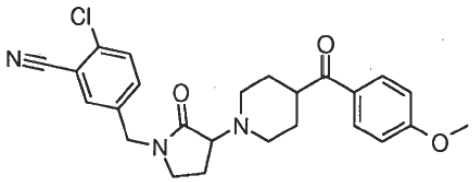
Se purificó 2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4.3-d]pirimidin-4-ona (37 mg) mediante cromatografía SFC quiral en una columna AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) dando 19 mg de material crudo el cual se purificó adicionalmente por HPLC (300 x 50 mm) eluyendo con un gradiente de 25-35% de acetonitrilo/agua durante 45 min., seguido de liofilización de las fracciones puras proveyendo la sal de TFA del material deseado. La neutralización de la sal de TFA mediante filtración a través de un cartucho de resina de MP bicarbonato eluyendo con metanol (2 mL), DCM (3 mL) y metanol (2 mL) proporcionó el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 26%). MW calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5$ 466.5417, HRMS m/z encontrado 467.2305 $(M+H)^+$; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.69 - 1.90 (m, 4 H) 2.09 - 2.32 (m, 2 H) 2.48 - 2.58 (m, 1 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.26 - 3.42 (m, 12 H) 3.50 (s, 2 H) 3.63 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.91 (t, *J*=5.77 Hz, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 7.01 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H).; Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2mL/min durante 5 min.) = 2.455 min

Procedimiento alternativo

A una solución de (R)-3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona (0.165 mmol, 50 mg), la cual se preparó de una manera similar a R)-3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona a partir de (S)-3-hidroxipirrolidin- 2-ona y 2-clorometil-3.5.7.8-tetrahidro-pirano[4.3-d]pirimidin-4-ona (0.165 mmol, 33,2 mg) en THF (5 mL) se agregó solución 1 M de hexametildilsililamida de potasio en THF (0.331 mmol, 0.331 mL) a - 78 ºC durante 2 horas. La reacción se dejó calentar hasta 0 ºC durante 16 horas y se evaporó *in vacuo*. El residuo restante se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílica), eluyendo sobre un gradiente de 0-50% de MeOH/acetato de etilo proveyó el compuesto del título como un sólido blanquecino (20 mg, rendimiento 25.9%). HRMS calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5$ 466.5417, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 467.2296. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.69 - 1.91 (m, 4 H) 2.10 - 2.33 (m, 2 H) 2.49 - 2.59 (m, 1 H) 2.59 - 2.67 (m, 2 H) 2.76 - 2.89 (m, 1 H) 2.91 - 3.01 (m, 1 H) 3.11 - 3.22 (m, 1 H) 3.32 - 3.44 (m, 2 H) 3.46 - 3.58 (m, 2 H) 3.59 - 3.71 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (d, *J*=15.56 Hz, 2 H) 4.36 - 4.42 (m, 2 H) 4.44 - 4.51 (m, 2 H) 6.97 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.92 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), tiempo de retención de RP-HPLC analítico = 4.02 min.

Ejemplo 5:

2-Cloro-5-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo

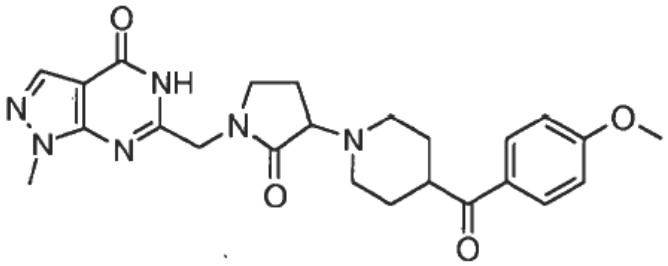


A una mezcla de 3-(4- (4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)pirrolidin-2-ona (70 mg, 0.232 mmol) y 5- (bromometil) - 2-clorobenzonitrilo (80 mg, 0.347 mmol) en THF (1 mL) y DMF (0.1 mL) se agregó NaH (46.3 mg, 1.16 mmol, 60%). La reacción se concentró *in vacuo* y luego se recogió en diclorometano y MeOH y se filtró a través de un tapón corto de sílica gel. Las fracciones reunidas que contenían el material del título se reunieron, se concentraron y se neutralizaron con $NaHCO_3$. Se agregó MeOH y la solución se enfrió en un congelador. El compuesto del título se

obtuvo recogiendo el sólido blanco por filtración (45 mg). HRMS calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_3$ 451.1671, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 452.1744.

Ejemplo 6:

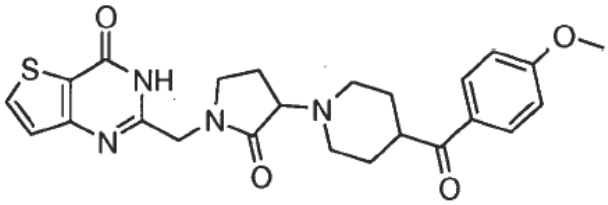
6-(3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-1-metil-1,3a,5,7a-tetrahidro-pirazolo[3,4- d]pirimidin-4-ona



A una solución de 3-[4- (4-metoxi-benzoil)- piperidin-1-il] -pirrolidin-2-ona (0.165 mmol, 50 mg) y 6-clorometil-1-metil -1.5-dihidro pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-ona (0.165 mmol, 33 mg) en THF (2 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 0.331 mmol, 23 mg) y se calentó a 70 ºC durante 1 hora . La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con 10 mL de éter, y el sólido resultante en suspensión se filtró y se secó *in vacuo* proveyendo el compuesto del título como un sólido blanquecino (66.4 mg, rendimiento del 87%). HRMS calculado para $C_{24}H_{28}N_6O_4$ 464.5286, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 465.2256. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.70 - 1.93 (m, 4 H) 2.09 - 2.31 (m, 2 H) 2.53 - 2.66 (m, 1 H) 2.80 - 2.91 (m, 1 H) 2.93 - 3.02 (m, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 3.33 - 3.43 (m, 2 H) 3.48 - 3.57 (m, 2 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 6 H) 4.37 - 4.51 (m, 2 H) 6.97 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 7.97 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), tiempo de retención de RP-HPLC analítico = 2.77 min

Ejemplo 7:

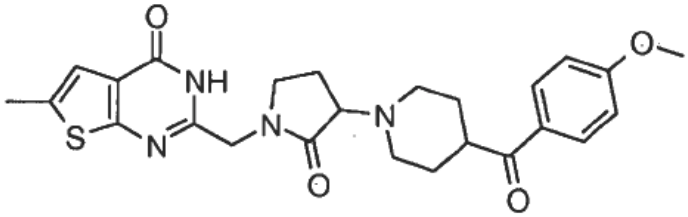
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-4a,7a-dihidro-3H-tieno[3,2-d]pirimidin-4-ona



A una solución de 3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il] -pirrolidin-2-ona (0.165 mmol, 50 mg) y 2-clorometil-3H-tieno [3,2-d] pirimidin-4-ona (0.165 mmol, 33 mg) en THF (2 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 0.331 mmol, 23 mg) y se calentó a 70 ºC durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con 10 mL de éter, y el sólido resultante en suspensión se filtró y se secó *in vacuo* proveyendo el compuesto del título como un sólido blanquecino (70.5 mg, rendimiento 95.4%). HRMS calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_4S$ 466.5632, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 467.1740. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.65 - 1.92 (m, 4 H) 2.06 - 2.29 (m, 2 H) 2.48 - 2.62 (m, 1 H) 2.78 - 2.89 (m, 1 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 3.09 - 3.18 (m, 1 H) 3.34 - 3.53 (m, 4 H) 3.55 - 3.65 (m, 1 H) 3.68 - 3.77 (m, 1 H) 4.23 - 4.32 (m, 1 H) 4.60 - 4.69 (m, 1 H) 6.97 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.73 - 7.81 (m, 1 H) 7.96 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), tiempo de retención de RP-HPLC analítico = 2.77 min

Ejemplo 8:

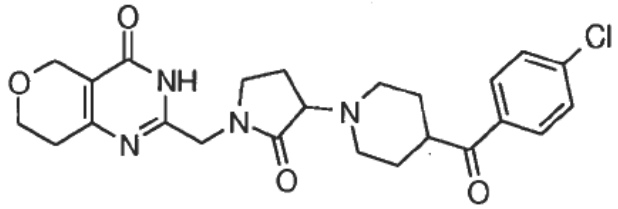
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-6-metil-4a, 7a-dihidro-3H-tieno[2,3-d]pirimidin-4-ona



A una solución de 3-[4-(4-metoxi-benzoil)- piperidin-1-il] -pirrolidin-2-ona (0.165 mmol, 50 mg) y 2-clorometil -6-metil-3H-tieno [2,3-d] pirimidin-4-ona (0.165 mmol, 33 mg) en THF (2 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 0.331 mmol, 23 mg) y se calentó a 70 ºC durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con 10 mL de éter, y el sólido resultante en suspensión se filtró y se secó *in vacuo* proveyendo el compuesto del título como un sólido blanquecino (70.5 mg, rendimiento 95.4%). HRMS calculado para $C_{25}H_{28}N_4O_4S$ 480.5903, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 481.1907. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.66 - 1.93 (m, 4 H) 2.05 - 2.30 (m, 2 H) 2.51 - 2.63 (m, 1 H) 2.79 - 2.90 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 3.03 - 3.18 (m, 1 H) 3.33 - 3.54 (m, 4 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 4.20 - 4.31 (m, 1 H) 4.51 - 4.62 (m, 1 H) 6.94 - 7.06 (m, 3 H) 7.98 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), tiempo de retención de RP-HPLC analítico = 3.22 min

Ejemplo 9:

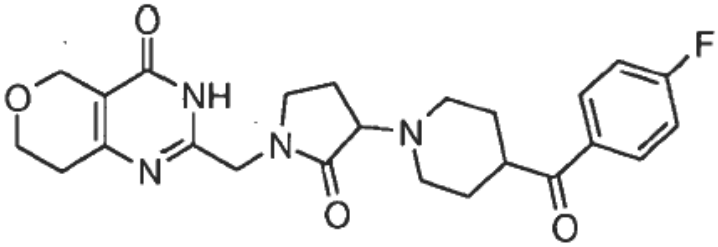
2-{3-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona



A una solución de 3-[4-(4-cloro-benzoil)- piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona (0.17 mmol, 53 mg) y 2-clorometil-3,5,7,8-tetrahidro -pirano [4,3-d] pirimidin-4-ona (0.17 mmol, 35 mg) en THF (15 mL y DMF (2.5 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, (0.6 mmol, 14 mg) y se calentó hasta 70 ºC durante 15 min. La reacción se concentró in vacuo y el resto de la DMF se eliminó mediante una corriente de N_2. El material crudo se purificó por HPLC en fase reversa preparativa (300 x 50 mm) eluyendo con un gradiente de 25 -35% de acetonitrilo/agua durante 45 min. La liofilización de las fracciones puras produjo la sal de TFA del material deseado. La neutralización de la sal de TFA mediante filtración a través de un cartucho de resina de MP de bicarbonato eluyendo con metanol (2 mL), DCM (3 mL), y metanol (2 mL) produjo el compuesto del título (7 mg, rendimiento del 8.6%) HR-MS m/z $(M+H)^+$:. medido 471.1823 calculado para $C_{24}H_{27}ClN_4O_4$ = 466.5417; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.66 - 1.92 (m, 6 H) 2.05 - 2.28 (m, 3 H) 2.47 - 2.67 (m, 5 H) 2.75 - 2.87 (m, 2 H) 2.88 - 2.97 (m, 2 H) 3.08 - 3.18 (m, 2 H) 3.24 - 3.51 (m, 22 H) 3.61 - 3.70 (m, 2 H) 3.91 (t, *J*=5.52 Hz, 2 H) 4.20 - 4.32 (m, 1 H) 4.38 - 4.54 (m, 3 H) 7.51 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H) 7.96 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2mL/min durante 5 min.) = 2.666 min.

Ejemplo 10:

2-{3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona

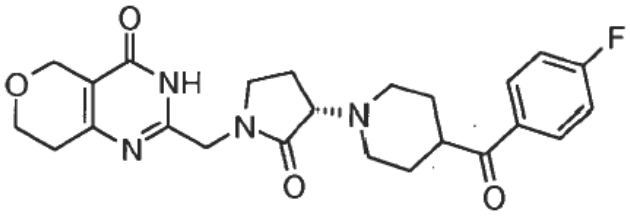


A una solución de 3-[4-(4-fluoro-benzoil)- piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona (0.39 mmol, 112 mg) y 2—clorometil-3,5,7,8-tetrahidro-pirano [4,3-d] pirimidin-4-ona (0.39 mmol, 76 mg) en THF (15 mL y DMF (2.5 mL) se agregó hidruro de

sodio (60%, (1.35 mmol, 54 mg) y se calentó hasta 70 ºC durante 15 min. La reacción se concentró *in vacuo* y el resto de la DMF se eliminó mediante una corriente de N_2. El material crudo se purificó por HPLC en fase reversa preparativa (300 x 50 mm) eluyendo con un gradiente de 25 -35% de acetonitrilo/agua durante 45 min., seguido de liofilización de las fracciones puras proveyendo la sal de TFA del material deseado. La neutralización de la sal de TFA mediante filtración a través de un cartucho resina de MP de bicarbonato de eluyendo con metanol (2 mL), DCM (3 mL) y metanol (2 mL) proveyó el compuesto del título (100 mg, rendimiento del 57%) HR-MS m/z $(M+H)^+$:. medido 455,2111, calculado para la fórmula molecular $C_{24}H_{27}FN_4O_4$ = 454.5056; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.58 - 1.85 (m, 4 H) 1.99 - 2.24 (m, 2 H) 2.42 - 2.57 (m, 3 H) 2.67 - 2.81 (m, 1 H) 2.84 - 2.93 (m, 1 H) 3.11-3.17 (m, 1 H) 3.36 - 3.47 (m, 2 H) 3.52 - 3.62 (m, 1 H) 3.76 - 3.86 (m, 2 H) 4.26 - 4.40 (m, 4 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.91 - 8.00 (m, 2 H); Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2mL/min durante 5 min.) = 2.461 min.

Ejemplo 11:

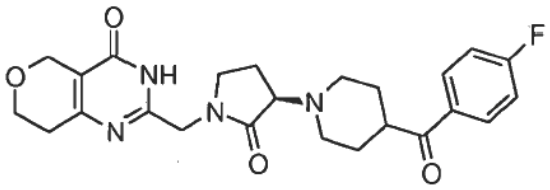
2-{(S)-3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona



La resolución quiral de 2-{3-[4-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidropirano [4,3-d]pirimidin-4-ona (90 mg) por cromatografía SFC quiral en una columna AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) produjo 48 mg de material crudo el cual se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (300 x 50 mm) eluyendo con un gradiente de 25-35% acetonitrilo/agua durante 45 min., seguido por liofilización de las fracciones puras proveyeron la sal de TFA del material deseado. La neutralización de la sal de TFA mediante filtración a través de un cartucho de resina de MP de bicarbonato eluyendo con metanol (2 mL), DCM (3 mL) y metanol (2 mL) proporcionó el compuesto del título (5 mg, rendimiento del 10.4%). HRMS m/z $(M+H)^+$: medido 455.2101 calculado para la fórmula molecular $C_{24}H_{27}FN_4O_4$ = 454.5056; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.87 - 2.10 (m, 2 H) 2.11 - 2.29 (m, 3 H) 2.34 - 2.53 (m, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 3 H) 3.23 - 3.43 (m, 14 H) 3.43 - 3.71 (m, 5 H) 3.71 - 3.84 (m, 1 H) 3.86 - 4.01 (m, 3 H) 4.37 - 4.57 (m, 5 H) 7.22 - 7.33 (m, 2 H) 8.07 - 8.16 (m, 2 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2mL/min durante 5 min.) = 2.461 min

Ejemplo 12:

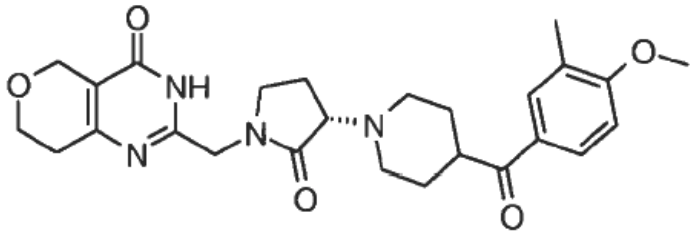
2-{(R)-3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona



La resolución quiral de 2-{3-[4-(4-fluoro-benzoil)--piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidropiran [4,3-d]pirimidin-4-ona (90 mg) a través de cromatografía SFC en una columna AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) produjo 48 mg de material crudo el cual se purificó adicionalmente mediante RP-HPLC (300 x 50 mm) eluyendo con un gradiente de 25-35% acetonitrilo/agua durante 45 min., seguido de liofilización de las fracciones puras proveyó la sal de TFA del material deseado. La neutralización de la sal de TFA mediante filtración a través de un cartucho de resina de MP de bicarbonato eluyendo con metanol (2 mL), DCM (3 mL) y metanol (2 mL) dio como resultado la base libre del compuesto del título (27 mg, 56% de rendimiento). HRMS m/z $(M+H)^+$: medido 455.2088, calculado para la fórmula molecular $C_{24}H_{27}FN_4O_4$ = 454.505; ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.66 - 1.93 (m, 4 H) 2.07 - 2.32 (m, 2 H) 2.47 - 2.58 (m, 1 H) 2.58 - 2.66 (m, 2 H) 2.75 - 2.87 (m, 1 H) 2.89 - 2.99 (m, 1 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 3.22 - 3.43 (m, 13 H) 3.44 - 3.53 (m, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 3.91 (t, *J*=5.52 Hz, 2 H) 4.29 - 4.53 (m, 4 H) 7.17 - 7.30 (m, 2 H) 8.00 - 8.12 (m, 2 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% acetonitrilo/agua con 0.1 % de TFA, a 2mL/min durante 5 min.) = 2.461 min

Ejemplo 13:

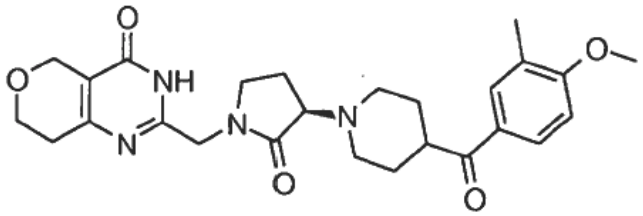
2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3- d]pirimidin-4-ona



A una solución de (R)-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-pirrolidin-2-ona (0.79 mmol, 250 mg) y 2-clorometil-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona (0.87 mmol, 174 mg) en THF (10 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 2.77 mmol, 111 mg) y calentada a 70 ºC durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de éter, y el sólido resultante en suspensión se filtró y se secó *in vacuo* proveyendo el compuesto del título como un sólido blanquecino (300 mg). Resolución quiral de 2-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona (300 mg) a través de cromatografía SFC quiral en una columna AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) produjo 77 mg de material puro. HRMS calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_5$ = 480.5687, encontrado (ESI, $[M+H]^+$) 481.2455. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.69 - 1.90 (m, 4 H) 2.10 - 2.20 (m, 1 H) 2.20 - 2.31 (m, 4 H) 2.48 - 2.58 (m, 1 H) 2.59 - 2.65 (m, 2 H) 2.77 - 2.88 (m, 1 H) 2.90 - 3.06 (m, 1 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 3.32 - 3.42 (m, 3 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 3.63 (t, *J*=8.53 Hz, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 5 H) 4.39 (s, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 6.99 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.87 (dd, *J*=8.53, 2.01 Hz, 1 H), Tiempo de retención de RP-HPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.731 min.

Ejemplo 14:

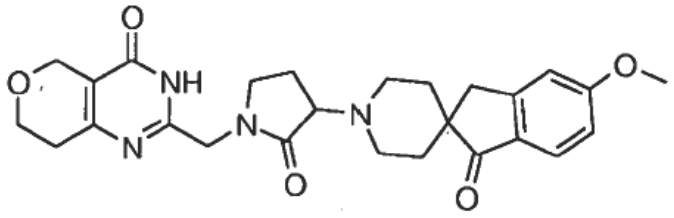
2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3- d]pirimidin-4-ona



Este material se obtuvo de 2-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona (300 mg) a través de cromatografía SFC quiral en una columna AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) proveyó 125 mg de material puro. HRMS calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_5$ 480.5687, encontrado (ESI, $[M+H]^+$) 481.2463. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.69 - 1.91 (m, 4 H) 2.10 - 2.21 (m, 1 H) 2.20 - 2.31 (m, 4 H) 2.59 - 2.66 (m, 2 H) 2.78 - 2.87 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 3.11 - 3.20 (m, 1 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 - 3.55 (m, 2 H) 3.63 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 4.47 (s, 2 H) 6.99 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.87 (dd, *J*=8.53, 2.01 Hz, 1 H), RP-Tiempo de retención de HPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.693 min.

Ejemplo 15:

2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1.3-dihidroespiro[indeno-2.4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3Hpirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona



A una solución de 5-metoxi-1'-(2-oxopirrolidin-3-il) espiro [indeno-2,4'-piperidin]-1(3H) -ona (3.34 mmol, 1.05 g) y 2-clorometil-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona (3.67 mmol, 0.737 g) en THF (40 mL) y DMF (5 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 11.69 mmol, 0.468 g) y la suspensión se calentó a 70 ºC durante 45 min. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con 100 mL de éter, un sólido de color blanquecino se recogió por filtración y se secó *in vacuo*. La recristalización desde alcohol isopropílico /metil alcohol proveyó el compuesto del título como un sólido blanquecino (661 mg, rendimiento 41.4%). MS calculado = 478.6, MS (ESI) m/e 479.0 ($M+H^+$); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.33 - 1.46 (m, 2 H) 1.92 - 2.07 (m, 2 H) 2.07 - 2.27 (m, 2 H) 2.49 - 2.65 (m, 3 H) 2.89 (dd, *J*=8.53, 2.51 Hz, 2 H) 3.02 - 3.15 (m, 3 H) 3.35 - 3.50 (m, 2 H) 3.70 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 3.85 - 3.98 (m, 6 H) 4.16 (d, *J*=15.06 Hz, 1 H) 4.44 - 4.53 (m, 3 H) 6.96 (dd, *J*=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.62 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.391 min.

Ejemplo 16 (Pico 1) y

Ejemplo 17 (Pico 2)

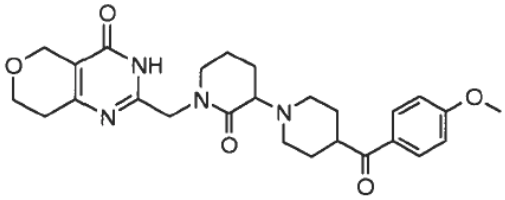
La resolución quiral de 2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidina]-1'-il) -2-oxopirrolidin-1-il) metil)-7,8-dihidro-3H-pirano [4,3-d]pirimidin-4 (5H)-ona (650 mg) por cromatografía SFC quiral en una columna AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm) eluyente 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) produjo dos enantiómeros (S)-2-((3-(5-metoxi-1-oxo- 1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona y (R)-2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)- 7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona.

Pico 1: 145 mg, HRMS calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$ 478.5528, encontrado (ESI, $[M+H]^+$) 479.2291. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.39 (dd, *J*=11.29, 7.78 Hz, 3 H) 1.91 - 2.05 (m, 2 H) 2.06 - 2.26 (m, 2 H) 2.50 - 2.65 (m, 3 H) 3.02 - 3.14 (m, 3 H) 3.23 - 3.32 (m, 3 H) 3.34 (s, 1 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H) 3.68 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 3.87 - 3.94 (m, 4 H) 4.18 (d, *J*=15.56 Hz, 1 H) 4.44 - 4.52 (m, 3 H) 6.96 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% acetonitrilo/agua con 0.1 % de TFA, a 2mL/min durante 5 min.) = 2.430 min.

Pico 2: 177 mg, HRMS calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_5$ 478,5528, encontrado (ESI, $[M+H]^+$) 479.2294. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.36 - 1.52 (m, 10 H) 1.91 - 2.06 (m, 3 H) 2.08 - 2.30 (m, 3 H) 2.50 - 2.65 (m, 6 H) 2.76 - 2.95 (m, 6 H) 3.03 - 3.14 (m, 5 H) 3.25 - 3.36 (m, 16 H) 3.38 - 3.51 (m, 4 H) 3.58 - 3.74 (m, 3 H) 3.86 - 3.94 (m, 8 H) 4.20 (d, *J*=15.56 Hz, 2 H) 4.44 - 4.54 (m, 5 H) 6.92 - 6.97 (m, 1 H) 7.05 (s, 2 H) 7.62 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, a 2mL/min durante 5 min.) = 2.432 min.

Ejemplo 18:

2-[4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona



A una solución agitada de NaH (23.8 mg, 0.942 mmol, 2.1 eq) en THF (10 mL) se agregaron 4-(4-metoxi-benzoil)-[1,3']bipiperidinil-2'-ona (142 mg, 0.449 mmol, 1.0 eq) y 2-clorometil-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d] pirimidin- 4-ona (90 mg, 0.449 mmol, 1.0 eq). La reacción se dejó en agitación a 70 ºC durante 3 h. El precipitado sólido se separó por filtración y se lavó con CH_2Cl_2. El solvente del licor madre se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (0-15% de MeOH/CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título como un polvo blanco

(60 mg, 0.139 mmol, rendimiento 31.1%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12.34 (br s, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 7.03 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 4.14 - 4.54 (m, 5 H) 4.06-4.10 (m, 1 H) 3.45 (br s, 1 H) 3.18 (d, *J*=5.05 Hz, 3 H) 3.03 (br s, 1 H) 2.85 (br s, 2 H) 2.30 - 2.65 (m, 5 H) 1.30 - 2.05 (m, 9 H). HR-MS (m/z, MH^+): 481.2461, 482.2471. Tiempo de retención de HPLC: 2.78 min (columna C18 columna Agilent 3.0 x 100 mm 3 um; rata de flujo de 1.0 mL/min con gradiente de 5% a 95% de acetonitrilo en 10 min, 0.1% de FA)

Ejemplo 19 (Pico 1) y

Ejemplo 20 (Pico 2):

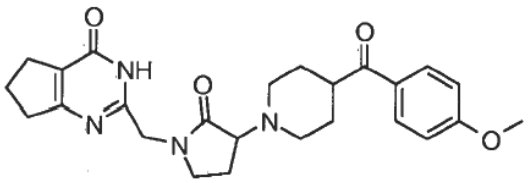
La resolución quiral de 2-(4-(4-metoxi-benzoil)-2'oxo-[1,3'] bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidropiran-[4,3-d] pirimidin-4-ona usando una columna OD-H por SFC con fase móvil de 30% de MeOH dio dos enantiómeros 2-[(S)-4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona y 2-[(R)-4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona.

Tiempo de retención de Pico 1= 2.31 min.

Tiempo de retención de Pico 2 = 3.17 min.

Ejemplo 21:

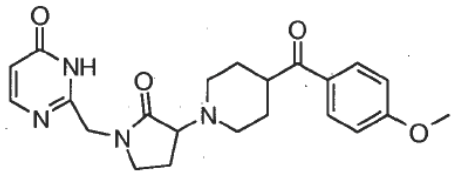
2-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin- 4(5H)-ona



A una solución de clorhidrato de 2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetimidamida (140 mg, 0.37 mmol) y metil 2-oxociclopentanocarboxilato (0.060 mL, 0.47 mmol) en etanol (4 mL) se agregó etóxido de sodio (0.160 mL, 0.44 mmol, 21%). La mezcla se calentó a 100 ºC durante 24 h. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de columna instantánea (metanol:diclorometano, 1:99 a 10:90) y luego se cristalizó a partir de metanol para proveer sólido ligeramente amarillo (33 mg, rendimiento del 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.85 (s, 1H), 7.95 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J*= 8.5 Hz, 2 H), 4.32 - 4.47 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.60 - 3.73 (m, 1 H), 3.40 - 3.56 (m, 2 H), 3.23-3.37 (br. s, 1 H), 3.00-3.20 (br. s, 3 H), 2.84 (ddd, 4 H, *J*=14.7, 7.5, 7.4 Hz), 2.46-2.62 (br. s, 1 H), 2.38 (d, 1 H, *J*=7.0 Hz), 2.15-2.25 (br. s, 1 H), 2.10 (dq, 2 H, *J*=7.8, 7.6 Hz), 1.82-2.01 (br. s, 4 H) HRMS calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_4$ 451.2345, encontrado (ESI, $[M + H]^+$), 451.2362.

Ejemplo 22:

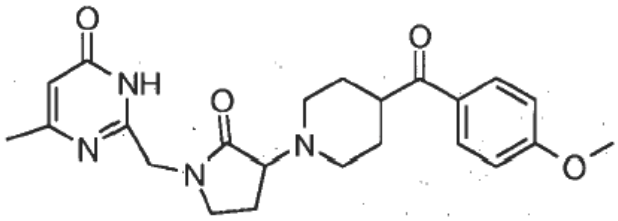
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-pirimidin-4-ona



El compuesto del título (1.8 mg, rendimiento de 1%) se preparó utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo 21 a partir de 3-metoxiacrilato de (E)-metilo (0.055 mL, 0.47 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 7.92 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 6.33 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H), 4.48 - 4.58 (m, 2 H), 4.36 - 4.48 (m, 1 H), 3.93-4.05 (br. s. 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.70-3.83 (br. s, 1 H), 3.66 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 3.51-3.63 (br. s, 2 H), 3.25 - 3.39 (m, 1 H), 2.54 - 2.71 (m, 1 H), 2.47 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H), 2.19 (d, *J*=14.1 Hz, 2 H), 2.03-2.15 (br. s, 2 H). HRMS calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_4$ 411.2032, encontrado (ESI, $[M + H]^+$), 411.2047.

Ejemplo 23:

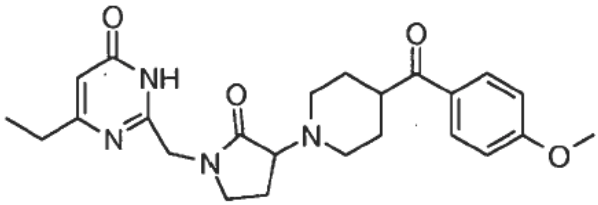
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-6-metil-3H-pirimidin-4-ona



El compuesto del título (73 mg, rendimiento del 47%) se preparó utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo 21 a partir de but-2-enoato de (E)-metilo (0.044 mL, 0.47 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.30 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 6.20 (s, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.70 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 3.40 - 3.57 (m, 2 H), 3.22 - 3.40 (m, 1 H), 2.98-3.21 (br. s, 3 H), 2.45-2.60 (br. s, 1 H), 2.30-2.43 (br. s, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.11-2.25 (br. s, 1 H), 1.82-1.99 (br. s, 4 H). HRMS calculado para $C_{23}H_{28}N_4O_4$ 425.2189, encontrado (ESI, [M + H]$^+$), 425.2186.

Ejemplo 24:

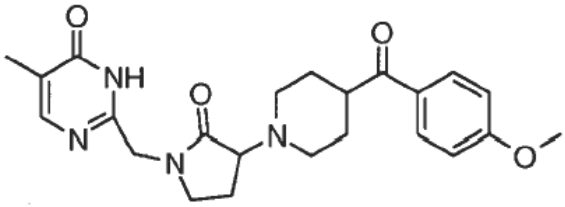
6-Etil-2-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-pirimidin-4-ona



El compuesto del título (64 mg, rendimiento del 40%) se preparó utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo 21 a partir de 3-oxopentanoato de etilo (0.067 mL, 0.47 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.67 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.68 (t, *J*=8.3 Hz, 1 H), 3.40 - 3.55 (m, 2 H), 3.22-3.35 (br. s, 1 H), 3.07-3.18 (br. s, 1 H), 2.98-3.07 (br. s, 2 H), 2.54 (q, *J*=7.5 Hz, 3 H), 2.25 - 2.43 (m, 1 H), 2.08-2.24 (br. s, 1 H), 1.81-1.97 (br. s, 4 H), 1.15 - 1.33 (m, 3 H). HRMS calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_4$ 439.2345, encontrado (ESI, [M + H]$^+$), 439.2356.

Ejemplo 25:

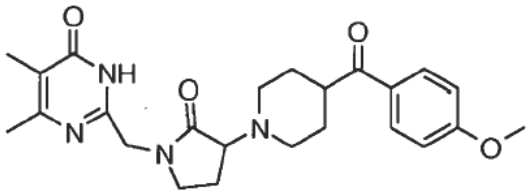
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-5-metil-3H-pirimidin-4-ona



El compuesto del título (96 mg, rendimiento del 62%) se preparó utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo 21 a partir de 2-metil-3-oxopropanoato de etilo (0.057 mL, 0.47 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.65 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 6.96 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 4.25 - 4.51 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.65 (t, *J*=8.5 Hz, 1 H), 3.39 - 3.58 (m, 2 H), 3.17 - 3.37 (m, 1 H), 3.10 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 2.99 (br. s, 2 H), 2.47 (br. s, 1 H), 2.22 - 2.40 (m, 1 H), 2.14 (dd, *J*=13.3, 8.3 Hz, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 1.88 (br. s, 4 H). HRMS calculado para $C_{23}H_{28}N_4O_4$ 425.2189, encontrado (ESI, [M + H]$^+$), 425.2191.

Ejemplo 26:

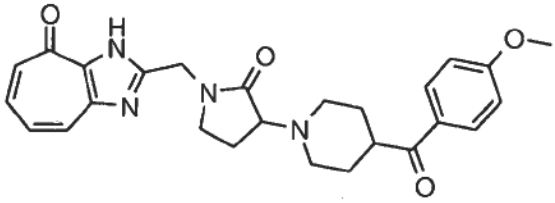
2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-5.6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona



El compuesto del título (40 mg, rendimiento del 19%) se preparó utilizando un método similar al que se describe en el Ejemplo 21 a partir de 3-hidroxi-2-metilbut-2-enoato de (Z)-etilo (0.081 mL, 0.56 mmol). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.65 (s, 1 H), 7.86 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J*=9.1 Hz, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.54 (t, *J*=8.6 Hz, 1 H), 3.31 - 3.47 (m, 2 H), 3.18 (ddd, *J*=9.5, 5.3, 4.9 Hz, 1 H), 2.95 - 3.06 (m, 1 H), 2.87 - 2.95 (m, 2 H), 2.33 - 2.45 (m, 1 H), 2.17 - 2.31 (m, 4 H), 1.94 - 2.10 (m, 4 H), 1.70 - 1.88 (m, 4 H). HRMS calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_4$ 439.2345, encontrado (ESI, $[M + H]^+$), 439.2347.

Ejemplo 27:

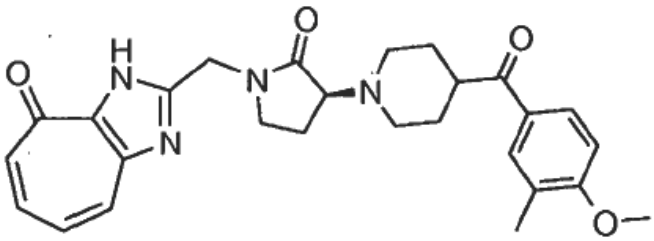
2-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)ciclohepta[d]imidazol-4(3H)-ona



7-oxo-ciclohepta-1,3,5-trienil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (0.33 mmol 91 mg.), 2-{3- [4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il} acetamidina (0.33 mmol, 130 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (0.132 mmol, 42.4 mg) se agregaron a una solución de NaOH al 30% (13.1 mg, 1 mL) y tolueno (5 mL) y se agitó durante 16 horas. La reacción se trató con un exceso de salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo*. El material crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa (300 x 50 mm) eluyendo con un gradiente de 25-35% acetonitrilo/agua durante 45 min., Seguido por liofilización de las fracciones puras proveyó la sal de TFA del compuesto del título (23.6 mg, rendimiento del 14%). HRMS calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_4$ 460.4375, encontrado (ESI, $[M + H]^+$), encontrado 461.2200. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.91 - 2.26 (m, 4 H) 2.33 - 2.50 (m, 1 H) 2.54 - 2.68 (m, 1 H) 3.24 - 3.43 (m, 8 H) 3.45 - 3.82 (m, 6 H) 3.88 (s, 3 H) 3.92 - 4.12 (m, 1 H) 4.32 - 4.48 (m, 1 H) 4.72 - 4.92 (m, 2 H) 7.04 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.14 - 7.33 (m, 1 H) 7.42 - 7.65 (m, 1 H) 7.69 - 7.88 (m, 1 H) 8.02 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.572 min.

Ejemplo 28:

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona

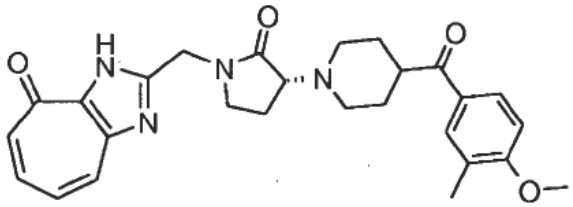


7-oxo-ciclohepta-1,3,5-trienil éster del ácido tolueno-4-sulfónico (.0.86 mmol 236 mg), 2-{(S)-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil) piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}acetamidina (0.86 mmol, 350 mg) y bromuro de tetrabutilamonio (0.34 mmol, 110 mg) se añadieron a una solución de NaOH al 30% (13.1 mg , 1 mL) y tolueno (5 mL) y se agitó durante 16 horas. La reacción se trató con un exceso de cloruro de amonio saturado, se diluyó w/10% isopropanol/cloroformo, se lavó con salmuera, se secó, se concentró *in vacuo*. La resolución quiral de 2-((3-(4- (4-metoxibenzoil) piperidin-1-il)- 2-oxopirrolidin-1-il) metil) ciclohepta[d] imidazol-4(3H)-ona (405 mg) a través de cromatografía de SFC en una columna AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) produjo 21 mg de material puro. (21 mg, rendimiento del 9%). HRMS calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_4$ 474.5646,

encontrado (ESI, [M + H]$^+$), encontrado 475.2354. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 1.85 (d, 4 H) 2.00 - 2.15 (m, 1 H) 2.16 - 2.33 (m, 4 H) 2.39 - 2.52 (m, 1 H) 2.90 - 3.00 (m, 2 H) 3.02 - 3.12 (m, 1 H) 3.18-3.31 (br. s, 1 H) 3.38 - 3.55 (m, 8 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 4.68 - 4.86 (m, 2 H) 6.83 - 6.91 (m, 1 H) 6.98 - 7.10 (m, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 3 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.72 - 7.86 (m, 6 H). Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.920 min.

Ejemplo 29:

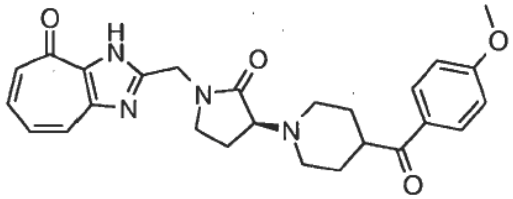
2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona



El compuesto del título (18 mg) se preparó siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 28 empezando con 2-{(R)-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil) -piperidin-1-il] -2 oxo-pirrolidin-1-il} acetamidina (405 mg, 0.85 mmol). HRMS calculado para $C_{27}H_{30}N_4O_4$ 474.5646, encontrado (ESI, [M + H]$^+$), encontrado 475.2345. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ ppm 1.74 - 2.11 (m, 4 H) 2.22 - 2.44 (m, 5 H) 2.57 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 3.09 (d, *J*=6.53 Hz, 3 H) 3.28 - 3.40 (m, 1 H) 3.50 (t, *J*=8.28 Hz, 2 H) 3.62 - 3.83 (m, 1 H) 3.89 - 3.97 (m, 3 H) 4.82 (br. s, 2 H) 6.87 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.00 - 7.11 (m, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 5 H) 7.38 - 7.47 (m, 1 H) 7.72 - 7.86 (m, 3 H) Tiempo de retención de HPLC (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.874 min.

Ejemplo 30:

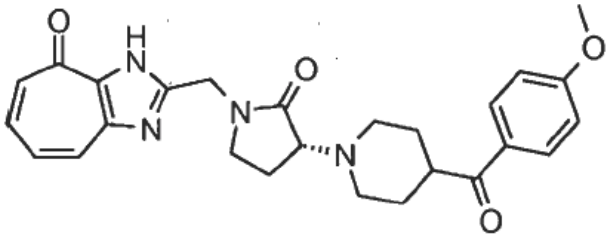
2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona



La resolución quiral de 2-((3-(4- (4-metoxibenzoil) piperidin-1-il) -2-oxopirrolidin-1-il) metil) ciclohepta [d] imidazol-4 (3H) -ona (300 mg, 0.65 mmol) a través de cromatografía SFC en una columna de AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) produjo 35 mg de material puro. HRMS calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_4$ 460.5375, encontrado (ESI, [M + H]$^+$) 461.2195. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) 1 H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1.17-1.39 (br. s, 2 H) 1.41 - 1.50 (m, 1 H) 1.63 - 1.73 (m, 1 H) 1.76-1.96 (br. s, 4 H) 2.06 - 2.19 (m, 1 H) 2.23 - 2.35 (m, 1 H) 2.42 - 2.55 (m, 1 H) 2.93 - 3.03 (m, 2 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 3.22 - 3.32 (m, 1 H) 3.41 - 3.55 (m, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.76 - 4.89 (m, 2 H) 6.95 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.02 - 7.11 (m, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 1 H) 7.78 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H), Tiempo de retención de RP-HPLC analítico (columna C18 Novapak 150 X 3.9 mm: fase móvil: 10-90% de acetonitrilo/agua con 0.1% de TFA, en 2 mL/min durante 5 min.) = 2.638 min.

Ejemplo 31:

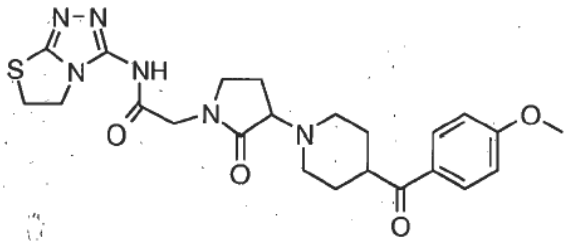
2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona



La resolución quiral de 2-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il) metil) ciclohepta[d] imidazol-4 (3H)-ona (300 mg) a través de cromatografía SFC en una columna de AS-H (60 g/min, 21 x 250 mm), eluyendo 40% de IPA/0.2% de DEA/CO_2 (v/v) produjo 35 mg de material puro. HRMS calculado para $C_{26}H_{28}N_4O_4$ 460.5375, encontrado (ESI, $[M + H]^+$) 461.2181. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) 1 H NMR (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0.81 - 0.95 (m, 1 H) 1.18 - 1.35 (m, 2 H) 1.78 - 1.93 (m, 4 H) 2.13 (dd, *J*=11.80, 7.28 Hz, 1 H) 2.22 - 2.34 (m, 1 H) 2.49 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H) 2.91-3.04 (br. s, 2 H) 3.10 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 3.21 - 3.31 (m, 1 H) 3.40 - 3.55 (m, 3 H) 3.65 (t, *J*=8.78 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 4.76 - 4.91 (m, 2 H) 6.95 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.06 (dd, *J*=10.54, 8.53 Hz, 1 H) 7.34 - 7.49 (m, 2 H) 7.78 (d, *J*=11.04 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.53 Hz, 2 H). Tiempo de retención de RP-HPLC analítico = 4.55 min

Ejemplo 32:

N-(5,6-dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida



Una mezcla de 500 mg de 76.5% de pureza de ácido 2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il) -2-oxopirrolidin-1-il) acético (382 mg, 1.061 mmol) y bromhidrato de 5,6-dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4] triazol-3-amina (237 mg, 1.061 mmol) se agitó en diisopropiletilamina (0.741 mL, 549 mg, 4.25 mmol) y diclorometano (10 mL) antes de la adición del reactivo HATU (444 mg, 1.161 mmol). La reacción se agitó durante 45 horas a temperatura ambiente. Una pequeña cantidad de sólido blancuzco se eliminó por filtración. El filtrado se eluyó a través de una columna de sílica gel con 0 a 15% de metanol/diclorometano, luego 15% a 30%, seguido por 30%. Las fracciones que contenían el producto contaminado se concentraron y se eluyeron a través de una segunda columna de sílica gel con gradiente de 5% a 12% de metanol/diclorometano seguido por 12% para producir el compuesto del título (177 mg) como un sólido blanco. Masa calculada para $C_{23}H_{28}N_6O_4S$ = 484.57. HR-MS [m/z, $(M+H)^+$] = 485,1956. Tiempo de retención de HPLC = 2.73 minutos (sistema HPLC Agilent 1100; columna C18 3.0 x 100 nm 3 um; rata de flujo de 1.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% durante 10 minutos). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO*d*6) δ ppm 11.06 (br s, 1 H), 7.94 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H), 7.03 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 3.92 - 4.21 (m, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 3.39 - 3.51 (m, 1 H), 3.21 - 3.37 (m, 3 H), 2.99 (d, *J*=13.14 Hz, 1 H), 2.64 - 2.84 (m, 2 H), 2.28 - 2.42 (m, 1 H), 2.03 - 2.18 (m, 1 H), 1.85 - 2.02 (m, 1 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H), 1.44 - 1.60 (m, 2 H).

Ejemplo 33 (Pico 1) y

Ejemplo 34 (Pico 2):

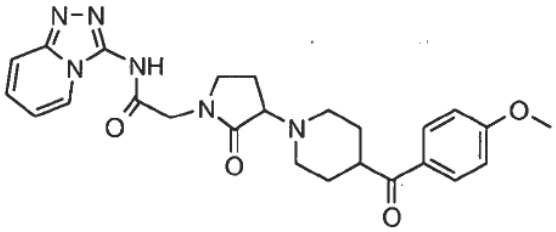
N-(5,6-Dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il) acetamida (166 mg, 0.343 mmol) se eluyó a través de una columna de SCF (rata de flujo 70 mL/min) con 60% de CO_2 y 40% modificador (compuesto de 70% de diclorometano/etanol y 0.2% de dietilamina) para producir dos picos enantioméricamente enriquecidos N-(5,6-dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-((S)-3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1- il)acetamida y N-(5.6-dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-((R)-3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin- 1-il)acetamida.

Pico 1 (54.5 mg), tiempo de retención de SFC = 3.87 minutos (Instrumento sfc_a-250; Columna: Whelko (R,R); Fase Móvil: 40%(70% DCM/30% EtOH) 0.2% DEA).

Pico 2 (60 mg) tiempo de retención de SFC = 6.85 minutos (Instrumento sfc_a-250; Columna Whelko (R,R); Fase Móvil: 40%(70% DCM/30% EtOH) 0.2% DEA).

Ejemplo 35:

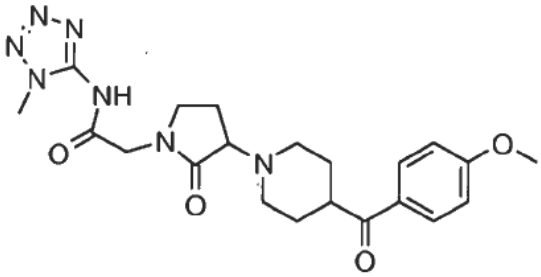
N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 32, el compuesto del título (115 mg) se preparó a partir de [1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (101 mg, 0.472 mmol). La reacción se realizó 1 hora a temperatura ambiente, 5.5 horas a 50 ºC, luego 62 horas a temperatura ambiente antes de manipulación y purificación. Masa Calculada para $C_{25}H_{28}N_6O_4$ = 476.53. HR-MS [m/z, $(M+H)^+$] = 477.2269. Tiempo de retención de HPLC = 2.70 minutos (Sistema HPLC- Agilent 1100; columna C18 3.0 x 100 nm 3 um; rata de flujo de 1.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% durante 10 minutos). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 11.06 (br s, 1 H), 8.06 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 1 H), 6.98 - 7.07 (m, 3 H), 4.16 - 4.29 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.37 - 3.50 (m, 3 H), 3.26 - 3.30 (m, 2 H), 2.95 - 3.06 (m, 1 H), 2.75 - 2.81 (m, 1 H), 2.31 - 2.43 (m, 1 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 1.93 - 2.04 (m, 1 H), 1.63 - 1.77 (m, 2 H), 1.45 - 1.60 (m, 2 H).

Ejemplo 36:

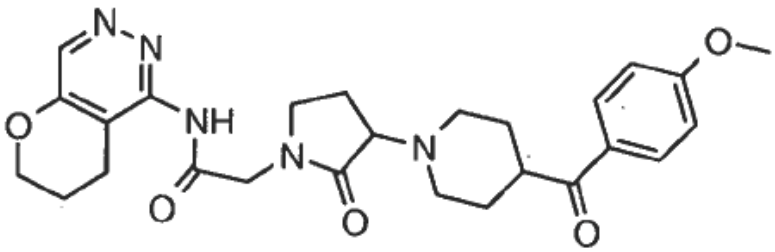
2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 32, el compuesto del título (21 mg) se preparó a partir de 1-metil-5-1Htetrazol- amina (12.7 mg, 0.128 mmol). La reacción se realizó 1 hora a temperatura ambiente, seguido a 50 ºC. Masa Calculada para $C_{21}H_{27}N_7O_4$ = 441.48. HR-MS [m/z, $(M+H)^+$] = 442.2209. Tiempo de retención de HPLC = 2.73 minutos (Sistema de HPLC - Agilent 1100; columna C18 3.0 x 100 nm 3 um; rata de flujo de 1.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% durante 10 minutos). 1 H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 7.91 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 6.93 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 4.09 - 4.57 (m, 2 H), 3.75 - 4.06 (m, 6 H), 3.40 - 3.73 (m, 3 H), 3.03 - 3.31 (m, 2 H), 2.75 - 3.02 (m, 2 H), 2.38 - 2.61 (m, 1 H), 2.03 - 2.36 (m, 2 H), 1.66 - 1.95 (m, 4 H).

Ejemplo 37:

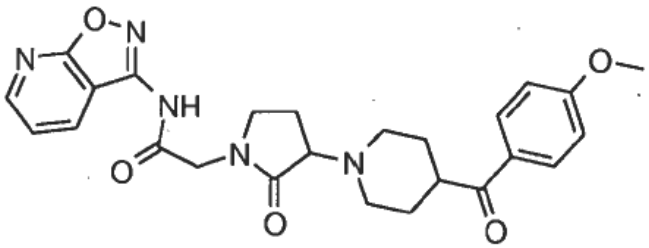
N-(3.4-dihidro-2H-pirano[2.3-d]piridazin-5-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 32, el compuesto del título (98.7 mg) se preparó a partir de bromhidrato de 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazin-5-amina (186 mg, 0.521 mmol). Masa Calculada para $C_{26}H_{31}N_5O_5$ = 493.55. HR-MS [m/z, $(M+H)^+$] = 494.2390. Tiempo de retención de HPLC = 2.82 minutos (sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 3.0 x 100 nm 3 um; rata de flujo de 1.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1% durante 10 minutos). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.5-8.8 (br s, 1 H), 7.88 - 7.98 (m, 2 H), 6.89 - 7.00 (m, 2 H), 4.28 - 4.39 (m, 2 H), 4.19 - 4.28 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 1 H), 3.42 - 3.58 (m, 2 H), 3.19 - 3.32 (m, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 2.93 - 3.06 (m, 2 H), 2.59 - 2.72 (m, 2 H), 2.46 - 2.59 (m, 1 H), 2.22 - 2.37 (m, 1 H), 2.10 - 2.22 (m, 1 H), 1.99 - 2.10 (m, 2 H), 1.78 - 1.97 (m, 4 H).

Ejemplo 38:

N-(isoxazolo[5.4-b]piridin-3-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 32, el compuesto del título (23.9 mg) se preparó a partir isoxazolo[5,4-b]piridin-3 amina (100 mg, 0.740 mmol). La reacción se realizó 1 hora a temperatura ambiente y 72 horas a 60 ºC antes de tratamiento y purificación. Masa Calculada para $C_{25}H_{27}N_5O_5$ = 477.51. HR-MS [m/z, $(M+H)^+$] = 478,2094. Tiempo de retención de HPLC = 2.68 minutos (sistema HPLC Agilent 1100; columna C18 3.0 x 100 nm 3 um; rata de flujo de 1.0 mL/min; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con formiato de amonio 0.1% durante 10 minutos). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12.11-12.25 (br. s, 1 H), 8.18 (dd, *J*=7.07, 2.53 Hz, 1 H), 7.96 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.62 - 7.67 (m, 1 H), 7.04 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 6.36 (t, *J*=6.82 Hz, 1 H), 4.73 - 4.85 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.38 - 3.54 (m, 3 H), 3.29 - 3.31 (m, 2 H), 2.98 - 3.05 (m, 1 H), 2.77 - 2.82 (m, 1 H), 2.35 - 2.44 (m, 1 H), 2.13 - 2.24 (m, 1 H), 1.97 - 2.05 (m, 1 H), 1.68 - 1.79 (m, 2 H), 1.47 - 1.63 (m, 2 H).

Ensayos biológicos y de datos

Ensayo bioquímico para determinar la Inhibición del compuesto de la actividad de la enzima TNKS

El dominio de tankirasa 1 PARP humana, TNKS1 P, fue clonado en un vector pDONR221 utilizando la Tecnología Invitrogen Gateway. Este clon de entrada fue entonces subclonado en el vector de destino pDEST20 para obtener la proteína de fusión etiquetada glutatión S-transferasa (GST) de N-terminal. La GST-TNKS1 P fue expresada entonces en células Sf21 utilizando el sistema de expresión de baculovirus de Invitrogen (Sistema de Expresión de Baculovirus Invitrogen-Bac-to-Bac®, Versión D). La proteína fue purificada por una columna GSTrap (GE Healthcare). El dominio PARP de la proteína tankirasa 2 etiquetado GST del terminal N, TNKS2P, fue clonado, expresado y purificado de una manera similar. La PARP1 humana (Cat. No. 4668-100-01) y el ADN activado (Cat. No. 4671-096-06) se adquirieron de Trevigen, Inc. La PARP2 (Cat. No. ALX-201-064-C020) se adquirió de Alexis Biochemical.

La actividad de autoparsilación de las enzimas TNKS 1/2 o PARP1/2 fue medida mediante la detección de espectrometría de masas/cromatografía líquida (LC/MS) de la nicotinamida como lectura. Se evaluó la actividad del compuesto en la inhibición de autoparsilación de TNKS y PARP mediante mediciones de IC_{50}. En los ensayos de selección de compuestos, la reacción es compuesta de 5 mL de compuesto en diluciones en serie de 8 puntos con concentraciones que varían desde 0.0086 hasta 18.75 μM, 20 nM de la enzima purificada, y 250 μM de β-NAD+ en Regulador de Ensayo 1 x. Después de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, las reacciones fueron detenidas mediante la adición de 10 μl de 5x de la solución de detención (ácido fórmico al 20% y 500 nM de [d^4]-nicotinamida en agua). Para los pozos de control de fondo, se agregaron 10 μl 5x de la solución de detención por pozo antes de la adición de β-NAD+. El % de inhibición se calculó como: (Control-Muestra)/(Control-Fondo)*100. "Control" es el valor promedio de 8 pozos sin compuesto; y "Fondo" es el promedio de 8 pozos mezclados con 5x la solución de detención medida antes de la iniciación de la reacción.

Los Ejemplos 1-38 fueron probados en uno o más de los ensayos enzimáticos anteriores, cuyos resultados se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	TNKS2 AP IC_{50}(μM)	TNKS1 AP IC_{50}(μM)	PARP1 IC_{50}(μM)	PARP2 IC_{50}(μM)
1	0.081±0.001	0.162±0.004		
2	0.015±0.004	0.033±0.007	9.3±1.8	5.4±0.4
3	0.0095±0.0007	0.0128±0.0026	21.0±8.7	4.8±0.6
4	0.60±0.33	1.6±1.2		
5	0.015±0.001	0.036±0.001		
6	0.025±0.004	0.022±0.004	>19	>19
7	0.083±0.005	0.211±0.063		
8	0.141±0.04	0.096±0.028		
9	0.023±0.001	0.030±0.002	16.6±4.2	4.62±0.95
10	0.006±0.001	0.027±0.001	23.6±2.7	9.20±2.2
11	0.017±0.002	0.037±0.005	37.4±0.3	10.2±4.2
12	2.12±0.05	5.34±0.34		
13	0.003±0.001	0.006±0.001	24±3	4.0±1.1
14	0.206±0.02	0.711±0.02		
15	0.018±0.002	0.033±0.002		
16	<0.0086	0.012±0.001		
17	1.72±0.12	3.85±0.48		
18	0.015±0.001	0.046±0.001		
19	0.009±0.001	0.024±0.001		
20	0.218±0.002	0.483±0.01		
21	0.017±0.002	0.034±0.001	29.6±2.8	10.7±0.2
22	0.764±0.056	1.50±0.12		
23	0.137±0.022	0.286±0.005		
24	0.053±0.005	0.115±0.004	>19	>19
25	0.036±0.006	0.072±0.002	>19	>19
26	0.026±0.001	0.047±0.002	>19	>19
27	0.019±0.001	0.036±0.003		
28	0.007±0.001	0.0195±0.0035	20.2±1.5	2.9±0.3

(continuación)

Ejemplo	TNKS2 AP IC_{50}(μM)	TNKS1 AP IC_{50}(μM)	PARP1 IC_{50}(μM)	PARP2 IC_{50}(μM)
29	0.112	0.278±0.05		
30	0.005±0.001	0.0095±0.0007		
31	0.39±0.07	1.08±0.01	>19	10.1±2.6
32	0.021±0.001	0.043±0.001	>19	5.09±0.12
33	0.374±0.002	0.83±0.02		
34	0.016±0.001	0.038±0.001	>19	6.3±0.7
35	0.636±0.036	2.47±0.03		
36	1.48±0.02	3.08±0.23		
37	0.97±0.06	3.01±0.06		
38	4.56±0.04	6.5±0.8		

Ensayo del gen informador de la célula para determinar la inhibición del compuesto de la actividad de señalización de Wnt.

La actividad del compuesto en la inhibición de la señalización inducida por ligando Wnt se midió utilizando un ensayo del gen informador de luciferasa Super-TOPflash (STF) indicador de luciferasa ensayo de gen que responde a Wnt en células HEK293. En el día 1 del ensayo, las células fueron sembradas a una densidad de 8000 células por pozo de la placa de 384 pozos en 25 μL de medio que contenía suero bovino fetal al 5% (FBS). En el segundo día, se agregaron 20 μL de medio de condición de Wnt3A (CM) producido a partir de células L de ratón a las células para inducir la señalización de Wnt, seguido por la adición de 5 μL de compuestos de cada pozo en 10 puntos de dilución serial. En el tercer día, la actividad de luciferasa fue medida por el Sistema de Ensayo de Luciferasa Bright-Glo™ siguiendo el protocolo del fabricante (Promega, E2620). El % de inhibición fue calculado como: (Máximo de señalización inducida por Wnt- Muestra)/(Señalización máxima inducida por Wnt-Fondo)* 100. La "Señalización Máxima inducida por Wnt " es el nivel de la señal de STF inducida por un 20% de CM de Wnt3A sin compuesto; y "Fondo" es el nivel de la señal de STF sin la adición de CM de Wnt3A o compuesto.

Ensayo ELISA celular para determinar el efecto del compuesto en la estabilización de la proteína axin2

La actividad del compuesto en la estabilización de la proteína Axin2 se midió mediante Sándwich de Ensayo de Inmunosorbente Enlazado a Enzima (ELISA) en la línea celular colorrectal SW480. Se sembraron 30000 células SW480 por pozo en placa de 96 pozos y se incubaron durante la noche antes del tratamiento del compuesto. Las células fueron entonces tratadas con compuestos en 6 puntos de dilución partiendo en 10 μM durante 24 hrs. Las células se lavaron entonces con 100 μL de Regulador Fosfato Salino (PBS) frío, y se lisaron en 125 μl de 1X regulador de lisis frío (Cell Signaling Technology, 9803) suplementado con inhibidor de Proteasa (Roche, 11836170) e inhibidores de Fosfatasa (Sigma, P2850, P5726). Para el ensayo ELISA, el anticuerpo del anticuerpo de captura de anti Axin-2 (Strategic Diagnostics) se diluyó a una concentración de 1 μg/ml (1:1000) en regulador de Recubrimiento de Carbonato, pH 9.2 (Sigma, C3041-50CAP). 100 μ del anticuerpo de captura anti Axin-2 diluida por pozo fue entonces utilizado para cubrir la placa ELISA de 96 pozos (Thermo Electron Corp., MicroLite 1 plana de fondo plano # 7571) durante la noche a 4 ºC. Las placas se lavaron entonces tres veces con 300 μl/pozo de solución de lavado, PBST20 (PBS + 0.05% Tween), y se bloquearon con 300 μl/pozo ed 1% de BSA/PBS (BSA, Millipore Probumin # 82-045-1) durante 1.5 horas a temperatura ambiente mientras se agitaba suavemente. Después del bloqueo, las placas se lavaron entonces tres veces con 300 μl/pozo de solución de lavado. Se agregaron entonces 100 μl de lisado celular preparado SW480 a cada pozo y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas mientras se agitaba suavemente. Después del lavado, se agregaron 100 μl de anticuerpo anti-AXIN2 Biotinilado (CST, 2151) a cada pozo y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron entonces 100 μl de Estreptavidina-HRP (R&D systems, DY998) diluida 1:200 en 1% de BSA/PBS en cada pozo y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. La señal fue detectada por quimioluminiscencia (Pierce SuperSignal ELISA Femto # 3704), y medida en lector de placas PerkinElmer Wallac 1420.

Ensayo de proliferación celular para determinar la inhibición del compuesto de crecimiento de células cancerosas

Se sembraron células ABC-1 de cáncer de pulmón no pequeñas en placas de 96 pozos a 5000 células por pozo y se trataron con 8 diluciones del compuesto en serie a partir de 10 μM como la concentración más alta. Las células viables se midieron después de 3 días de tratamiento del compuesto usando el ensayo CellTiter-Glo (Promega, G7570). El ensayo se realizó siguiendo el protocolo de fabricación. Se utilizó Excel XLfit 4 para el trazado de las curvas de crecimiento y cálculo de los valores de IC_{50}. El % de crecimiento después del tratamiento del compuesto se calculó como: (muestra tratada/(control DMSO)* 100. Los valores de IC_{50} son concentraciones del compuesto en las que se inhibe el crecimiento celular en un 50%.

Los Ejemplos 1-38 fueron probados en uno o más de los ensayos celulares anteriores, cuyos resultados se dan en la Tabla 2.

Tabla 2

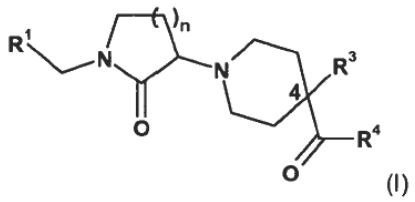
Ejemplo	STF IC_{50}(μM)	Axina AC_{50}(μM)	ABC-1 IC_{50}(μM)
1	0.099±0.011	0.239±0.031	0.408
2	0.0013±0.0008	0.0313±0.00 36	0.030±0.005
3	0.0011±0.0004	0.0063±0.00 13	0.012±0.003
4	0.095±0.011	0.31±0.27	1.02±0.34
5	0.017±0.003	0.066±0.001	0.156
6	0.0059±0.0015	0.023±0.003	0.043
7	0.054±0.012	0.451±0.068	1.47
8	0.018±0.004	0.078±0.013	0.133
9	0.003±0.003	0.052±0.004	0.060
10	0.010±0.001	0.257±0.067	0.291
11	0.005±0.005	0.132±0.022	0.301
12	0.62±0.09	>10	>10
13	0.0012±0.001	0.0021±0.00 01	0.003
14	0.031±0.003	0.128±0.13	0.149
15	<0.00056	0.016±0.001	0.043
16	0.0017±0.0002	0.007±0.001	0.082
17	0.396±0.010	1.79±0.14	2.0±0.9
18	0.0056±0.0007	0.051±0.007	0.099
19	0.00080±0.00005	0.021±0.001	0.037
20	0.0173±0.002	0.203±0.018	0.212
21	0.00110±0.00017	0.007±0.002	0.018
22	0.39±0.19		
23	0.056±0.033	0.227±0.025	0.489
24	0.0104±0.0023	0.104±0.015	0.183
25	0.0034±0.0015	0.046±0.003	0.117

(continuación)

Ejemplo	STF IC_{50}(μM)	Axina AC_{50}(μM)	ABC-1 IC_{50}(μM)
26	0.0041±0.0021	0.021±0.003	0.043
27	0.00040±0.0003	0.0032±0.00 01	0.0015
28	0.0015±0.0005	0.00046±0.0 002	0.0008±0.00 09
29	0.014±0.004	0.009±0.001	0.010
30	0.0011±0.0001	0.00060±0.0 001	0.00086+0.0 001
31	0.065±0.014	0.089±0.002	0.085
32	0.0059±0.0089	0.131±0.008	0.076
33	0.379±0.067	1.34±0.11	1.61
34	0.012	0.078±0.006	0.049
35	0.94±0. 07	1.89±0.16	2.63
36	7.6±0. 8		>10
37	0.396±0.026		2.23
38	2.03±0.18		7.90

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en donde:

R^1 es R^2 o R^2-NHC(O)-;

R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

R^2 es un heteroarilo de 5 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S, o R^2 es un heteroarilo de 6 miembros que tiene uno o dos N,

siendo dichos anillos heteroarilo de 5 y 6 miembros opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, oxo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 3 o 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O, y S,

siendo dicho heteroarilo de 8-10 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de:

(a) halo,

(b) oxo,

(c) OH,

(d) CN,

(e) NO_2,

(f) C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido con un hidroxi o un C_{1-6} alcoxi,

(g) C_{1-6} alcoxi,

(h) C_{1-6} haloalquilo,

(i) $C(O)R^a$,

(j) $COOR^a$,

(k) NR^aR^b,

(l) $NHC(O)R^a$, y

(m) $C(O)NR^aR^b$;

R^3 es H y R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6}alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)\ R^a$, y $C(O)NR^aR^b$;

o

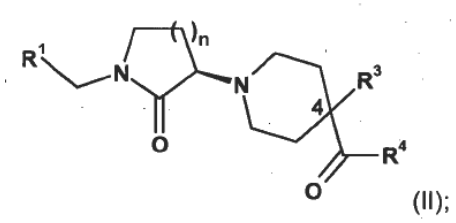
R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente indan-1-ona sustituida, dicha indan-1-ona está unida al anillo piperidina de fórmula (I) a través del carbono 4 espiro y es opcionalmente sustituida con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste de: halo y C_{1-6} alcoxi;

R^a es H o C_{1-6} alquilo;

R^b es H o C_{1-6} alquilo; y

n es 1 o 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula



(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^3 es H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^4 es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^4 es fenilo sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^4 es fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre el grupo que consiste de halo, C_{1-6} alquilo, y C_{1-6} alcoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman indan-1-ona opcionalmente sustituida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde n es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde n es 2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

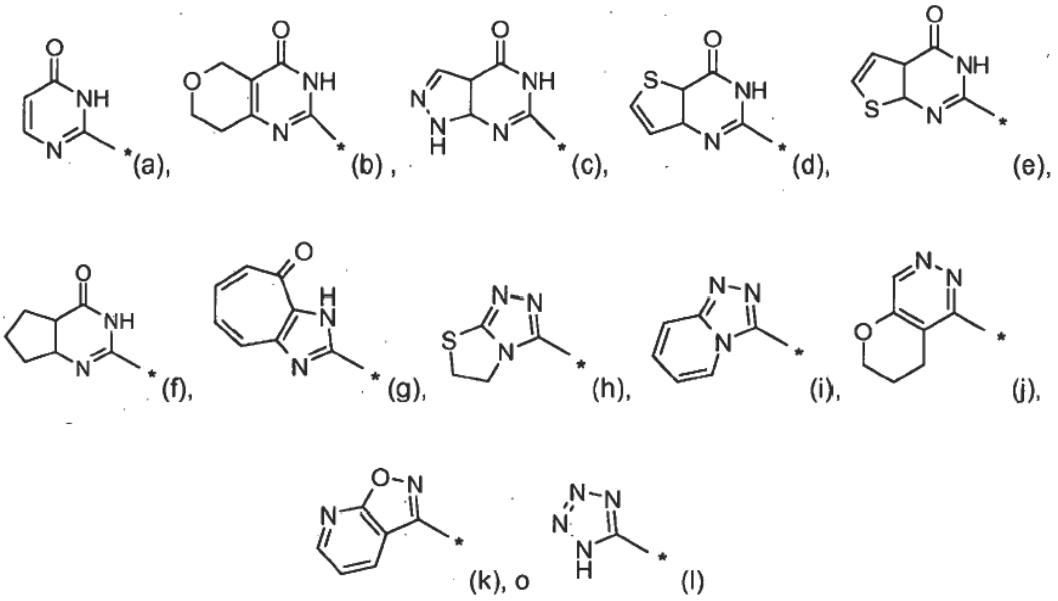
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde R^1 es R^2; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donad R^2 es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^2 es un heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^2 es un heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R^2 es



en donde cada uno de (a)-(l) es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre el grupo que consiste de halo, OH, CN, NO_2, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} haloalquilo, $C(O)R^a$, $COOR^a$, NR^aR^b, $NHC(O)R^a$, y $C(O)NR^aR^b$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

2-Cloro-6-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-benzonitrilo;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3- d]pirimidin-4-ona;

2-Cloro-5-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzonitrilo;

6-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-1-metil-1,3a,5,7a-tetrahidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-4a,7a-dihidro-3H-tieno[3,2-d]pirimidin- 4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-6-metil-4a,7a-dihidro-3Htieno[2,3-d]pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Cloro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(S)-3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Fluoro-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidropirano[4,3-d]pirimidin-4-ona;

2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona;

(S)-2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona;

(R)-2-((3-(5-metoxi-1-oxo-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-7,8-dihidro-3H-pirano[4,3-d]pirimidin-4(5H)-ona;

2-[4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4- ona;

2-[(S)-4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-[(R)-4-(4-Metoxi-benzoil)-2'-oxo-[1,3']bipiperidinil-1'-ilmetil]-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin- 4-ona;

2-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-6,7-dihidro-3H-ciclopenta[d]pirimidin- 4(5H)-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-6-metil-3H-pirimidin-4-ona;

6-Etil-2-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-5-metil-3H-pirimidin-4-ona;

2-{3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-5,6-dimetil-3H-pirimidin-4-ona;

2-((3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)metil)ciclohepta[d]imidazol-4(3H)-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol- 4-ona;

2-{(S)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona;

2-{(R)-3-[4-(4-Metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol-4-ona;

N-(5,6-dihidrotiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1- il)acetamida;

N-(5,6-Dihidro-tiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-{(S)-3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin- 1-il}-acetamida;

N-(5,6-Dihidro-tiazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-3-il)-2-{(R)-3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin- 1-il}-acetamida;

N-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)acetamida;

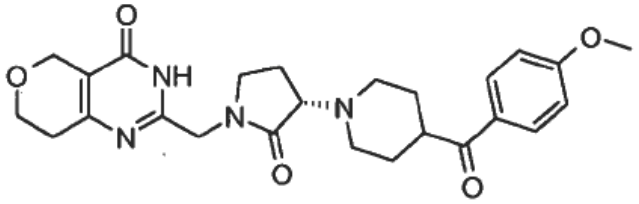
2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(1-methy)-1H-tetrazo)-5-il)acetamida;

N-(3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-d]piridazin-5-il)-2-(3-(4-(4-metoxibenzoil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1- il)acetamida;

o N-Isoxazolo[5,4-b]piridin-3-il-2-{3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

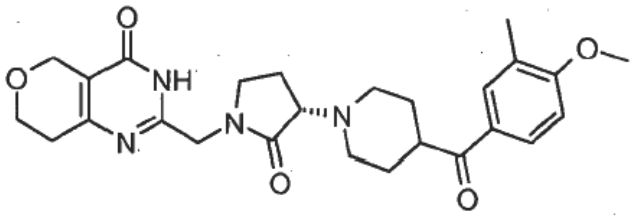
16. Un compuesto que es 2-{(S)-3-[4-(4-metoxi-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona que tiene la siguiente fórmula



;

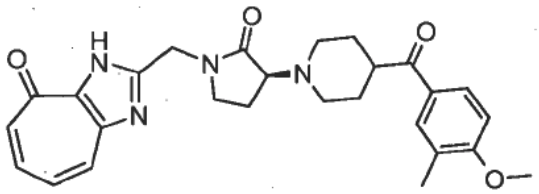
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto que es 2-{(S)-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3,5,7,8-tetrahidro-pirano[4,3-d]pirimidin-4-ona que tiene la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Un compuesto que es 2-{(S)-3-[4-(4-metoxi-3-metil-benzoil)-piperidin-1-il]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-3H-cicloheptaimidazol- 4-ona que tiene la siguiente fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer.