(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 623 099**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)
C07D 207/08	(2006.01)
C07D 211/42	(2006.01)
C07D 211/46	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)
A61K 31/402	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.06.2013** **PCT/US2013/046685**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014** **WO14004230**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2013** **E 13734249 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** **EP 2867218**

(54) Título: **Compuestos de ácido dimetil-benzoico útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias**

(30) Prioridad:

29.06.2012 US 201261665956 P
13.03.2013 US 201361778969 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

(73) Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

(72) Inventor/es:

BLANCO-PILLADO, MARIA-JESUS;
VETMAN, TATIANA NATALI;
FISHER, MATTHEW JOSEPH y
KUKLISH, STEVEN LEE

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 623 099 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 ácido dimetil-benzoico útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de ácido dimetil-benzoico, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, al uso de los compuestos para tratar afecciones fisiológicas, y a productos intermedios y procesos útiles en la síntesis de los compuestos.

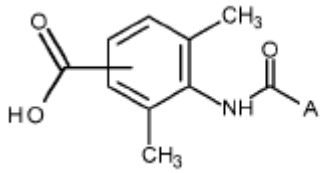
La presente invención corresponde al campo del tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como artritis, incluyendo osteoartritis y artritis reumatoide, e incluyendo además dolor asociado con estas afecciones. La artritis afecta millones de pacientes en los Estados Unidos solamente y es una causa principal de incapacidad. Los tratamientos incluyen frecuentemente NSAIDs (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) o inhibidores de COX-2, los cuales pueden producir efectos secundarios cardiovasculares adversos. De esta manera, los pacientes que tienen un pobre perfil cardiovascular, tal como hipertensión, pueden verse privados del uso de NSAIDs o inhibidores de COX-2. De esta manera, existe una necesidad de un tratamiento alternativo de la osteoartritis y artritis reumatoide, preferentemente sin los efectos secundarios de los tratamientos actuales.

Se han identificado cuatro subtipos del receptor de prostaglandina E_2 (PGE_2) como los siguientes: EP1, EP2, EP3 y EP4. Se ha divulgado que EP4 es el receptor primario implicado en el dolor inflamatorio de la articulación en modelos de roedores de artritis reumatoide y osteoartritis (Véase J. Pharmacol. Exp. Ther., 325 425 (2008)). Por lo tanto, un antagonista selectivo de EP4 puede ser útil en el tratamiento de artritis, incluyendo dolor artrítico. Además, se ha sugerido que, debido a que el antagonismo de EP4 no interfiere con la biosíntesis de prostanoides, tales como PGI_2 y TxA_2, un antagonista selectivo de EP4 puede no poseer los potenciales efectos secundarios cardiovasculares observados con los NSAIDs y los inhibidores de COX-2. (Véase por ejemplo Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21, 484 (2011)).

El documento WO 96/02509 divulga ciertos derivados de quinolina que son antagonistas selectivos, no peptídicos, de NK3, útiles en el tratamiento de una diversidad de afecciones que incluyen, por ejemplo, afecciones pulmonares, afecciones del CNS, inflamación neurogénica y dolor inflamatorio. Además, la patente US Nº 7,705,035 divulga ciertos derivados indolin amida útiles como ligandos de EP4, agonistas, o antagonistas útiles en el tratamiento de diversas afecciones, tales como osteoartritis, artritis reumatoide y dolor agudo y crónico.

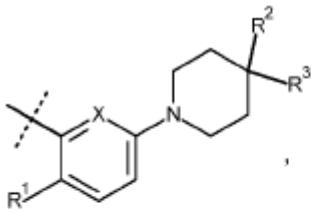
La presente invención proporciona ciertos compuestos novedosos que son inhibidores selectivos de EP4 con relación a EP1, EP2 y EP3. Además, la presente invención proporciona ciertos compuestos novedosos con el potencial para efectos secundarios cardiovasculares o gastrointestinales reducidos en comparación con los NSAIDs tradicionales.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula II:

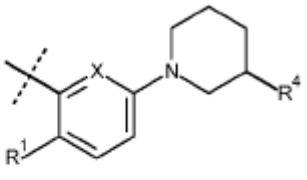


Fórmula II

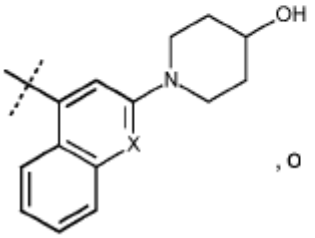
en la que A es:



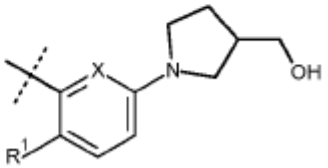
,



,



, o



;

R^1 es CH_3, CF_3 o F;

R^2 es H, CH_3 o F;

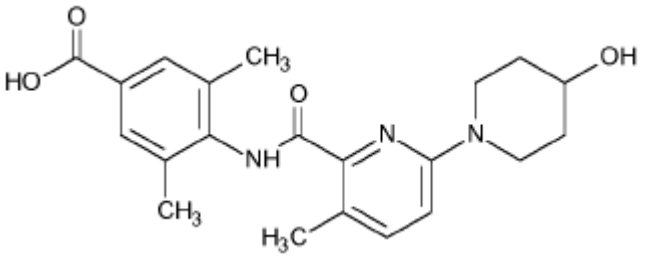
R^3 es CH_3, OCH_3, OH, F;

R^4 es OH o CH_2OH; y

X es CH o N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona además un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona además un compuesto hidratado de Fórmula I.

Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia, en particular para el tratamiento de artritis. Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de osteoartritis. Además, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide. La invención proporciona también un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide. Además, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoartritis. La invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoide. La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, la composición comprende además uno o más de otros agentes terapéuticos. La presente invención abarca también nuevos productos intermedios y procesos para la síntesis del compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tal como se usan en la presente memoria, los términos "tratamiento" o "tratar" incluyen restringir, ralentizar, detener o revertir el progreso o la gravedad de un síntoma o afección existente.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero, tal como un ratón, cobaya, rata, perro o ser humano. Se entiende que el paciente preferente es un ser humano.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que, tras una administración de dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

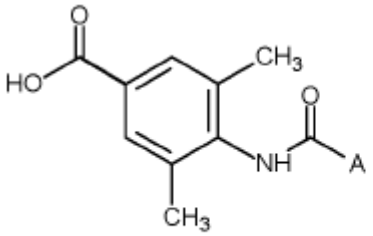
Una cantidad efectiva puede ser determinada fácilmente por el especialista en diagnóstico, como una persona con conocimientos en la materia, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad efectiva para un paciente, especialista en diagnóstico tiene en cuenta una serie de factores, incluyendo, pero sin limitarse a: la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad o afección específica implicada; el grado de o implicación o la gravedad de la enfermedad o afección; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de

biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

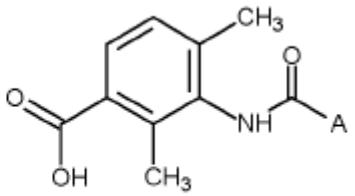
El compuesto de Fórmula I o Fórmula II, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son en general efectivos en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día están comprendidas normalmente dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo indicado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis todavía más grandes con efectos secundarios aceptables y, por lo tanto, el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar en modo alguno el alcance de la invención.

Los compuestos de la invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por cualquier ruta que haga al compuesto biodisponible. Más preferentemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procesos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21a Edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

Se entiende que la Fórmula II incluye la Fórmula IIa y IIb:



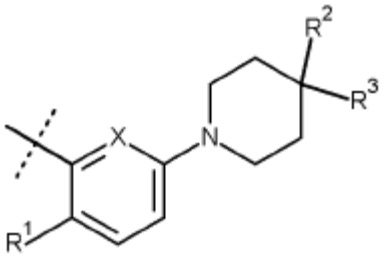
Fórmula IIa



Fórmula IIb

Los compuestos de Fórmula I y Fórmula II son preferentemente útiles en los tratamientos de la invención, pero ciertos grupos, sustituyentes y configuraciones son preferentes. Los párrafos siguientes describen dichos grupos, sustituyentes y configuraciones preferentes. Se entenderá que estas preferencias son aplicables tanto a los tratamientos como a los nuevos compuestos de la invención.

Es preferente que A sea:

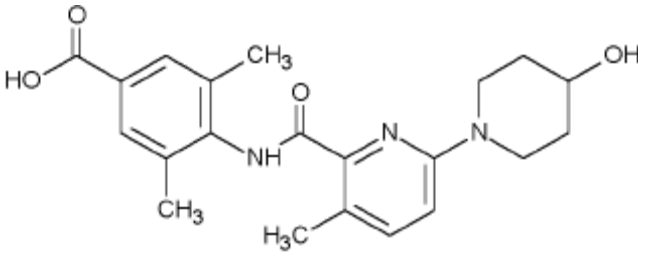


Es preferente que R^1 sea CH_3.

Es preferente que X sea N.

Además, es preferente que cuando R^2 es H, R^3 sea OH.

Un compuesto preferente es ácido 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El ácido 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico es especialmente preferente.

El ácido 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico hidratado es más preferente.

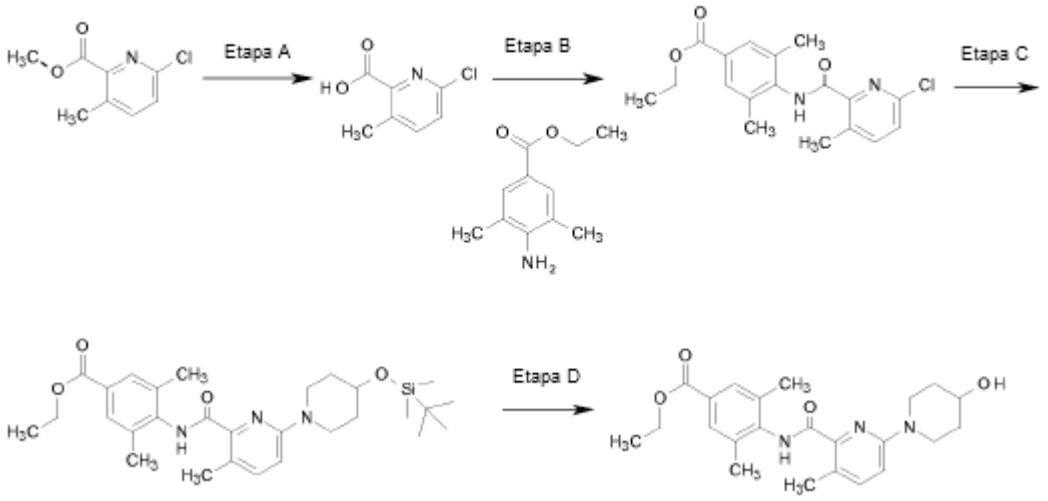
El ácido 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico hidratado está caracterizado por un pico sustancial en el espectro de difracción de rayos-X, obtenido por un difractómetro de rayos X en polvo equipado con una fuente CuKa (λ= 1.54060 Å) en un ángulo de difracción 2-theta, de 9,0°, en combinación con dos o más picos en un ángulo de difracción 2-theta seleccionado a de entre el grupo que consiste en 5,8°, 8,5°, 9,8°, 11,6°, 11,8°, 17,5° y 24,2°, es también preferente.

Tal como se usa en la presente memoria, “DMEM" se refiere a Medio Eagle Modificado de Dulbeco; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "IPA" se refiere a alcohol isopropílico; “MeOH" se refiere a metanol; “EtOH" se refiere a etanol; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "THF" se refiere a tetrahidrofurano: “EtOAc" se refiere a acetato de etilo; 'FBS" se refiere a Suero Bovino Fetal; "PGE_2” se refiere a prostaglandina E_2; "FBS" se refiere a Suero Bovino Fetal; “IBMX" se refiere a (3-isobutil-1-metilxantina); "MES" se refiere a (ácido 2-(N-morfolin)etansulfónico); 'HEPES" se refiere a (ácido 2-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]etansulfónico); "HTRF" se refiere a tecnología de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo; "HEK" se refiere a riñón embriónico humano; e "IC_{50}" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta inhibidora máxima posible para dicho agente.

Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Gould, P.L., 'Salt selection for basic drugs", International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Bastin, R.J., et al. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities”, Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000); y S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Una persona con conocimientos en la técnica de síntesis apreciará que el compuesto de Fórmula I es fácilmente convertible a, y puede ser aislado como sales farmacéuticamente aceptables, usando técnicas y condiciones bien conocidas por una persona con conocimientos en la materia.

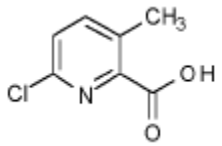
Los compuestos de la presente invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas, las preparaciones y los ejemplos siguientes. Las etapas de síntesis específicas para cada una de las rutas descritas pueden ser combinadas de diferentes maneras, o conjuntamente con etapas de diferentes esquemas, para preparar los compuestos de Fórmula I o Fórmula II, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los productos de cada etapa en los esquemas siguientes pueden recuperarse mediante procedimientos convencionales, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. Los reactivos y materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona con conocimientos en la materia. A menos que se especifique lo contrario, todos los sustituyentes son tal como se han definido anteriormente.

Esquema 1



Preparación 1

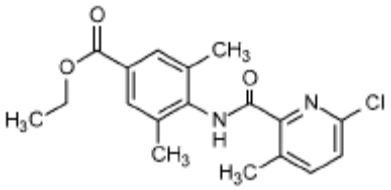
Síntesis de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico.



Esquema 1, etapa A. Una solución de NaOH 1N acuoso (10 ml) se añadió a una solución agitada de 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,39 mmoles) en THF:MeOH (10 ml:2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el semi-sólido se disolvió en agua y se acidificó a pH 1-2 con HCl 1N acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C en un horno a vacío durante 12 horas para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (780 mg, 84%). Espectro de masas (m/z): 172,0 (M+1).

Preparación 2

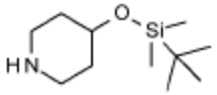
Síntesis de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo.



Esquema 1, etapa B. A una solución de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico (0,78 g, 4,55 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a temperatura ambiente se añadieron 4-amino-3,5-dimetil-benzoato de etilo (0,878 g, 4,55 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,98 ml, 11,36 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 3,25 ml, 5,46 mmol) mediante una jeringa. Después de 48 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando un gradiente del 0-40% de acetato de etilo en hexanos. Después de la purificación, el sólido se trituró con 30% de acetato de etilo en hexanos y se filtró para dar el compuesto del título como un polvo de color blanco (0,907 g, 57,5%). Espectro de masas (m/z): 347,2 (M+1).

Preparación 3

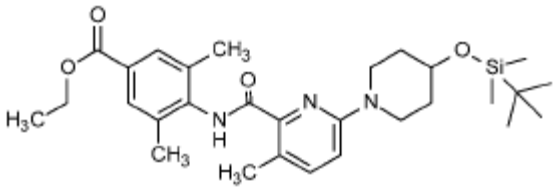
Síntesis de ter-butil-dimetil-(4-piperidiloxi)silano.



Esquema 1, etapa C reactivo. A una solución de 4-hidroxipiperidina (2,00 g, 9,89 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió 1H-imidazol (2,69 g, 39,55 mmoles) seguido de t-butildimetilclorosilano (3,58 g, 23,73 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 100% de CH_2Cl_2 a 10% de amoníaco 7N en MeOH/90% de CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título (3,69 g, 86,3%). Espectro de masas (m/z): 216,2 (M+1).

Preparación 4

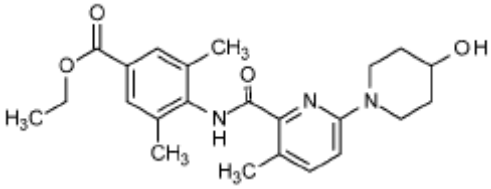
Síntesis de 4-[[6-[4-(ter-butil(dimetil)silil)oxi-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo.



Esquema 1, etapa C. A una solución de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo, (440 mg, 1,27 mmol) en THF (1,6 ml) se añadió (iPr)Pd(cinamil)Cl (16,43 mg, 0,03 mmol) seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (3,81 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 0 - 30% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (278 mg, 41%). Espectro de masas (m/z): 526,2 (M+1).

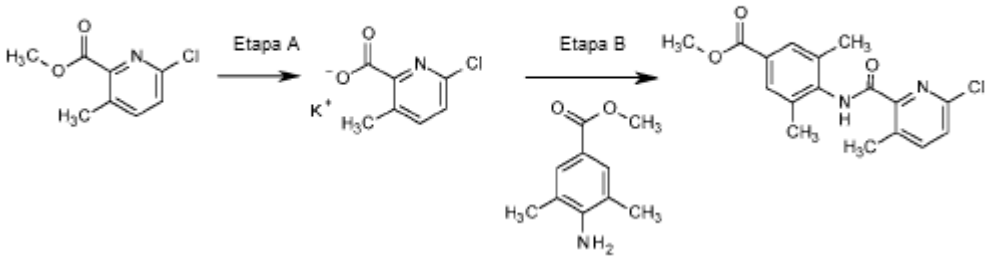
Preparación 5

Síntesis de 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo.



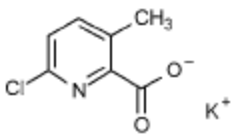
Esquema 1, etapa D. A una solución de 4-[[6-[4-(tert-butil(dimetil)silil)oxi-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoata de etilo (342 mg, 0,650 mmol) en THF (4 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (0,975 ml, 0,975 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 0 - 40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título (223 mg, 83,3%). Espectro de masas (m/z): 412,2 (M+1).

Esquema 2



Preparación 6

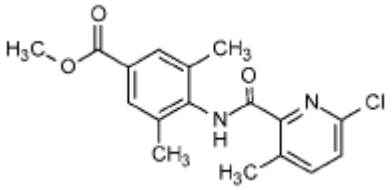
Síntesis de 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxilato de potasio.



Esquema 2, etapa A. Se añade 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (50 g, 269,4 mmoles) a una solución de hidróxido de potasio (18,7 g, 282,9 mmoles) en alcohol isopropílico (2.000 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron hexanos (500 ml), y el sólido se filtró, se lavó con hexanos y se secó bajo presión reducida a 45°C durante 4 horas para dar el compuesto del título (52 g, 92%). Espectro de masas (m/z): 172,0 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, D_2O): 7,62 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

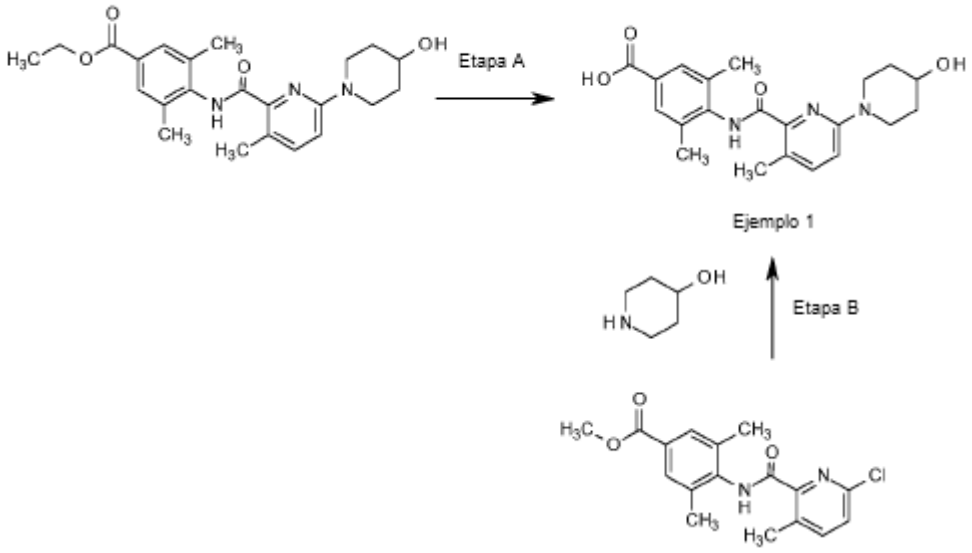
Preparación 7

Síntesis de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



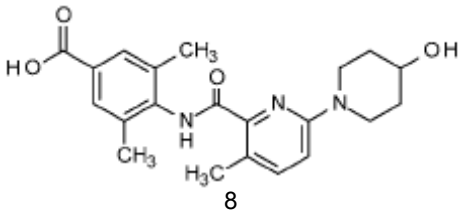
Esquema 2, etapa B. A una suspensión de 6-cloropiridin-2-carboxilato de potasio (52 g, 265,8 mmoles) en dimetilformamida (676 ml) se añadió cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (115 g, 451,8 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 4-amino-3,5-dimetil-benzoato de metilo (42,9 g, 239,2 mmoles, véase la Preparación 12) y diisopropiletilamina (115,9 ml, 664,5 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla se vertió en agua (2.000 ml) y se agitó durante 30 minutos. El sólido resultante se filtró y se secó bajo presión reducida a 45°C. El material seco se trituró con hexano (1.400 ml) durante 2 horas. El sólido se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (69 g, 78%) como un sólido de color blanco. Espectro de masas (m/z): 333,05 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): 10,16 (s, 1H), 7,89 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,63 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 6H).

Esquema 3



Ejemplo 1

Síntesis de ácido 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



Esquema 3, etapa A. Una solución de NaOH 1N acuoso (1,08 ml) se añadió a una solución agitada de 4-[(6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo (223 mg, 0,541 mmol) en THF:MeOH (4 ml:2 ml). Después de calentar a 40°C durante 12 horas, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el semi-sólido se disolvió en agua y se acidificó a pH 3 con HCl 1N acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó a 40°C en un horno a vacío durante 12 horas para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (160 mg, 77%). Espectro de masas (m/z): 384,2 (M+1).

Síntesis alternativa de ácido 4-([6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.

Esquema 3, etapa B. Se añadió 4-hidroxipiperidina (171,2 g, 1660 mmoles) a una solución de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (69 g, 207,3 mmoles) en N-metilpirrolidona (483 ml) y la mezcla se agitó a 150°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (1.000 ml). La mezcla se lavó con metil t-butil éter (300 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl acuoso al 36%. La mezcla se extrajo con una solución 1/1 de acetato de etilo/metil-t-butil éter (3x250 ml). La capa orgánica se evaporó hasta la sequedad. Se añadió agua (500 ml) al residuo y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, se filtró y el material filtrado se secó en un horno a vacío a 45°C durante la noche. El sólido de color marrón claro seco se disolvió en acetona (500 ml) y se calentó a 50°C. Se añadió lentamente agua (1.000 ml) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el material filtrado se secó bajo presión reducida a 45°C. El material seco se agitó en acetato de etilo (600 ml) a 50°C durante dos horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el material filtrado se secó bajo presión reducida a 45°C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (50,8 g, 64%). Espectro de masas (m/z): 384,2 (M+1). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO): 12,85 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,49 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J= 4,1 Hz, 1H). 4,11-4,04 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,81-1,77 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H).

Difracción de rayos-X en polvo

Los patrones de XRD de sólidos cristalinos se obtuvieron en un difractómetro de rayos-X en polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente CuKa (λ = 1,54060 Å) y un detector Vantec, funcionando a 35 kV y 50 mA. La muestra se barrió entre 4 y 40° en 2θ, con un tamaño de etapa de 0,0087° en 2θ y una velocidad de barrido de 0,5 segundos/etapa, y con una divergencia de 0,6 mm, anti-dispersor fijo a 5,28 mm, y ranuras detectoras de 9,5 mm. El polvo seco se envasó en un retenedor de muestra de cuarzo y se obtuvo una superficie lisa usando una laminilla de vidrio. Es bien sabido en la técnica de cristalografía que, para cualquier forma cristalina determinada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferente resultante de factores tales como la morfología y el hábito del cristal. Cuando los efectos de la orientación preferente están presentes, las intensidades de pico son alteradas, pero las posiciones pico características del polimorfo permanecen inalteradas. Véase, por ejemplo, The U.S. Pharmacopeia 35 - National Formulary 30 Capítulo <941> Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD) Official 1 de Diciembre de 2012, 1 de Mayo de 2013. Además, también es bien sabido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma cristalina determinada, las posiciones pico angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones pico pueden cambiar debido a una variación en la temperatura o la humedad a las que una muestra es analizada, un desplazamiento de la muestra, o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, una variabilidad de posición de pico de ±0,2 en 2θ tendrá en cuenta estas potenciales variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede realizarse en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de °2θ), típicamente los picos más prominentes. Los patrones de difracción de la forma cristalina, recopilados a temperatura y humedad relativa ambiente, se ajustaron en base a los picos estándares NIST 675 a 8,85 y 26,77 grados 2-theta.

Ejemplo A

Preparación de ácido 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico hidratado.

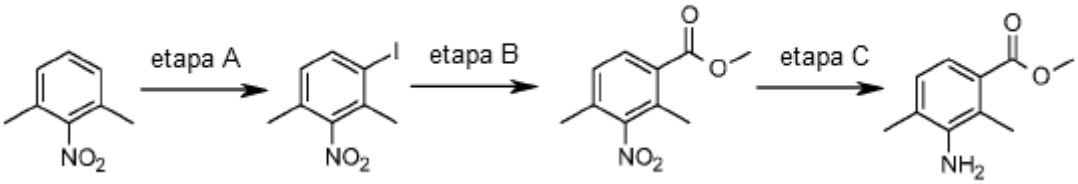
Se disolvió ácido 4-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico (240,7 mg) en 10 ml de 1:1 acetona:agua para dar una solución pálida clara. La mezcla se concentró a temperatura ambiente y la forma hidratada cristalina comienza a precipitar lentamente a partir de la solución durante varios minutos. Los sólidos resultantes se filtraron y se secó el aire para dar 197,5 mg del compuesto del título.

Una muestra preparada del compuesto del título del Ejemplo A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos-X en polvo usando radiación CuKa que tiene picos de difracción (valores 2-theta) tal como se describe en la Tabla 1, a continuación. Específicamente, el patrón contiene un pico a 9,0° en combinación con dos o más de los picos seleccionados de entre el grupo que consiste en 5,8°, 8,5°, 9,8°, 11,6°, 11,8°, 17,5° y 24,2° con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 1. Picos de difracción de rayos-X en polvo del Ejemplo A.

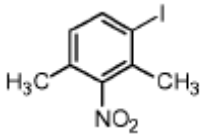
Pico	**Ángulo** (2-Theta°)	**Intensidad (%)**
1	5,8	43
2	8,5	16
3	9,0	100
4	9,8	21
5	11,6	62
6	11,8	34
7	14,1	9
8	15,3	15
9	15,4	30
10	17,5	43
11	20,4	11
12	20,8	21
13	22,7	13
14	24,2	35
15	24,6	19
16	27,5	9

Esquema 4



Preparación 8

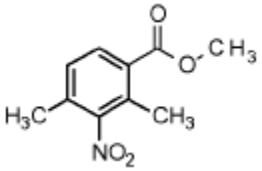
Síntesis de 1-yodo-2,4-dimetil-3-nitro-benceno



Esquema 4, etapa A: A 1,3-dimetil-2-nitro-benceno (68,5 g, 453,2 mmol) se añadió ácido sulfúrico (27,2 ml, 510 mmol), ácido acético (543,8 ml, 9,49 mol), yodo (46 g, 181,3 mmol) y HIO_4 (91,9 g, 403,3 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 7 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (500 ml). El sólido resultante se recopiló por filtración y se lavó con agua fría. El sólido se secó bajo presión reducida a 45°C durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (119 g, 95%). ^{1}H RMN (300,16 MHz, $CDCl_3$): δ 7,80 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Preparación 9

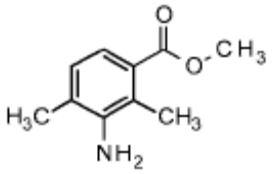
Síntesis de 2,4-dimetil-3-nitro-benzoato de metilo.



Esquema 4, Etapa B: A una autoclave Parr™ de 2 l con agitación mecánica se añadió 1-yodo-2,4-dimetil-3-nitro-benceno (70 g, 252,7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (2,8 g, 12,6 mmol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (6,5 g, 15,2 mmol), acetonitrilo (462 ml), trietilamina (88,2 ml) y metanol (280 ml). La autoclave Parr™ se selló, se purgó y se presurizó con CO a 551,6 kPa (80 psig). La mezcla se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se ventiló. A continuación, la mezcla se concentró hasta la sequedad bajo presión reducida. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se desechó. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color rojo que cristaliza después de reposar (52 g, 98%). ^1H RMN (300,13 MHz, $CDCl_3$): δ 7,89 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

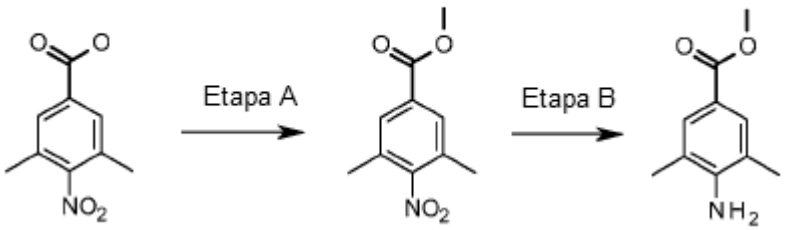
Preparación 10

Síntesis de 3-amino-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



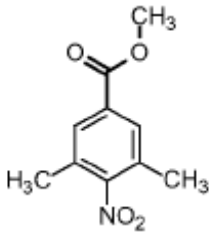
Esquema 4, Etapa C: A una solución de 2,4-dimetil-3-nitro-benzoato de metilo (37 g, 176,9 mmol) en metanol (370 ml), se añadió 10% de paladio en carbono 50% húmedo (5,6 g). La reacción se burbujeó con hidrógeno y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 días. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice), eluyendo con 20% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (20,5 g, 65%). Espectro de masas (m/z): 180,1 (M+1). ^1H RMN (300,16 MHz, DMSO-d6): δ 6,89 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Esquema 5



Preparación 11

Síntesis de 3,5-dimetil-4-nitro-benzoato de metilo.

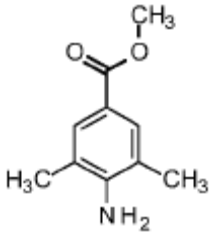


Esquema 5, etapa A. A una solución de ácido 3,5-dimetil-4-nitro-benzoico (10,0 g, 0,0512 mol) en MeOH (150 ml) se añadió cloruro de tionilo (10 ml) a 0°C y la reacción se calentó a 80°C. Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ a pH 7-8 y se extrajo con EtOAc (2x120 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (10,71 g, 98,3%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,83 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

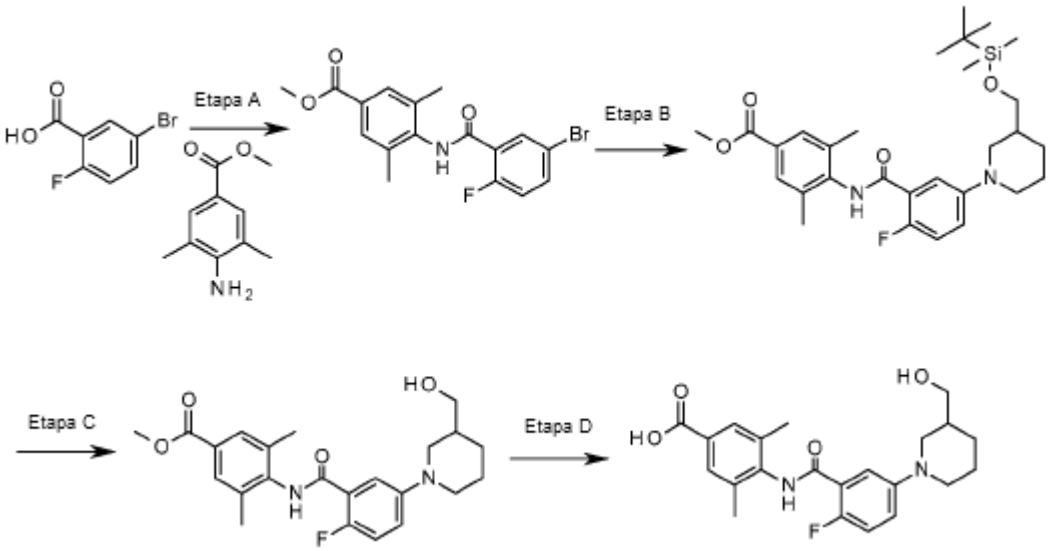
Preparación 12

Síntesis de 4-amino-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



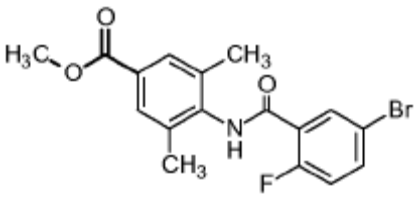
Esquema 5, etapa B. A una solución de 3,5-dimetil-4-nitrobenzoato de metilo (10,0 g, 0,0478 mol) en metanol (100 ml), polvo de hierro (15,7 g, 0,2869 mol) y 37% de HCl (1,72 g, 0,0478 mol) se añadió a 0°C. La reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite™ y se lavó con metanol seguido de evaporación del filtrado hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (7,8 g, 99%). Espectro de masas (m/z): 180,2 (M+1).

Esquema 6



Preparación 13

Síntesis de 4-[(5-bromo-2-fluoro-benzoil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.

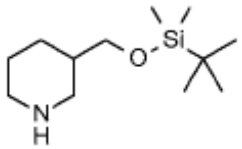


Esquema 6, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (3,50 g, 15,9 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se añadieron 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (2,86 g, 15,9 mmol, véase la Preparación 12) y N,N-diisopropiletilamina

(8,35 ml, 47,9 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 20,5 ml, 31,9 mmol) mediante jeringa y se agitó a temperatura ambiente. Después de 36 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 10% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,20 g, 69%). Espectro de masas (m/z): 380,2 (M+1).

Preparación 14

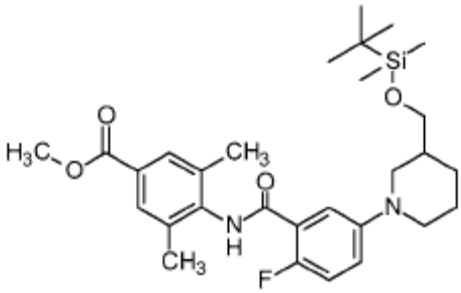
Síntesis de ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano.



Esquema 6, etapa B. A una solución de piperidin-3-ilmetanol (2,10 g, 0,018 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trietilamina (5,53 g, 0,0547 mol) seguido de t-butildimetilclorosilano (4,127 g, 0,0275 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de $NaHCO_3$, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 0-10% de MeOH en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,50 g, 60%). Espectro de masas (m/z): 231,2 (M+1).

Preparación 15

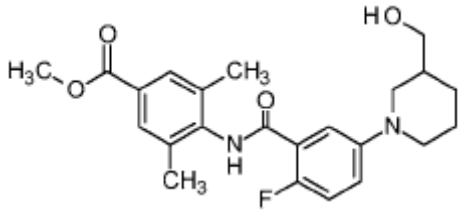
Síntesis de 5-[3-[[tert-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-2-fluorobenzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo



Esquema 6, etapa B. A una solución de 4-[(5-bromo-2-fluoro-benzoil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,40 g, 1,05 mmol), ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano (0,362 g, 1,57 mmol) y Cs_2CO_3 (1,04 g, 3,15 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,10 g, 0,105 mmol) seguido de S-Phos (0,043 g. 0,105 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 90°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™, y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 10% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (0,22 g, 40%). Espectro de masas (m/z): 529,2 (M+1).

Preparación 16

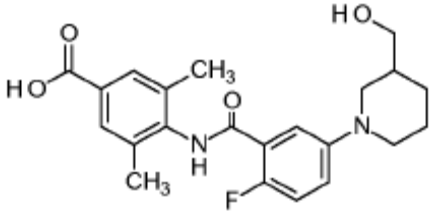
Síntesis de 4-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 6, etapa C. A una solución de 4-[(5-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-2-fluoro-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,30 g, 0,54 mmol) en THF (8 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (0,35 g, 1,60 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,10 g, 55%). Espectro de masas (m/z): 414,2 (M+1).

Ejemplo 2

Síntesis de ácido 4-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



Esquema 6, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 4-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,18 g, 0,43 mmol) en THF:MeOH (3 ml:1 ml). Después de 16 h a 50°C, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,12 g, 69%). Espectro de masas (m/z): 401,2 (M+1).

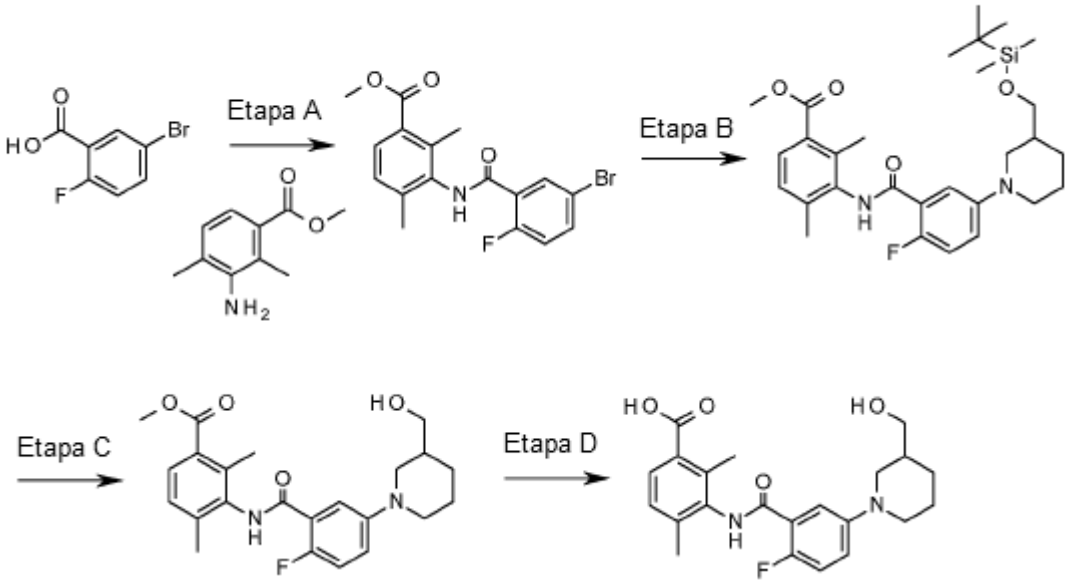
Separación quiral de ácido 4-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1- piperidil]benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico racémico.

El ácido 4-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico se separó mediante cromatografía quiral usando Chiralpak™ AD-H, 25% de $MeOH/CO_2$, 5 ml/min, 225 nm para dar:

Ejemplo 2A: ácido 4-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico isómero 1. Pico de elución a 2,52 min. Espectro de masas (m/z): 401,2 (M+1).

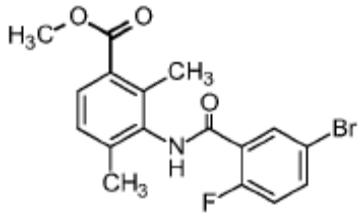
Ejemplo 2B: ácido 4-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico isómero 2. Pico de elución a 2,93 min. Espectro de masas (m/z): 401,2 (M+1).

Esquema 7



Preparación 17

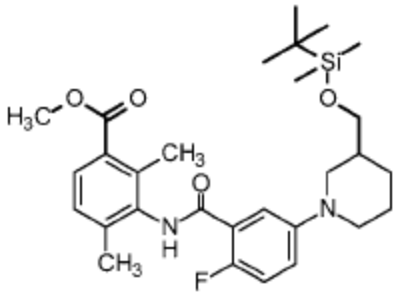
Síntesis de 3-[(5-bromo-2-fluoro-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 7, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-fluoro-benzoico (500 mg, 2,28 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0°C se añadieron 3-amino-2,4-dimetilbenzoato de metilo (409 mg, 2,28 mmol, véase la Preparación 10) y N,N-diisopropiletilamina (737,6 mg, 5,71 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 1,74 g, 2,74 mmol) mediante jeringa y se agitó a 50°C. Después de 16 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se trituró con MeOH para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (450 mg, 51,8%). Espectro de masas (m/z): 380,2 (M+1).

Preparación 18

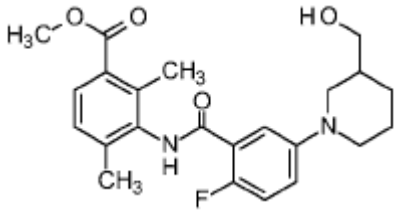
Síntesis de 3-[[5-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-2-fluoro-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 7, etapa B. A una solución de 3-[(5-bromo-2-fluoro-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,7 g, 1,84 mmol), ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano (2,53 g, 11,03 mmol, véase la Preparación 14) y Cs_2CO_3 (1,81 g, 5,50 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,168 g, 0,184 mol) seguido de S-Phos (0,075 g, 0,184 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 120°C. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 19

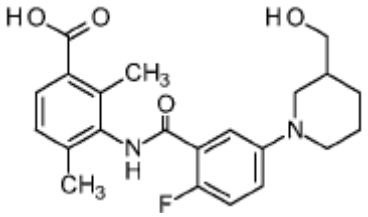
Síntesis de 3-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 7, etapa C. A una solución de 3-[[5-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-2-fluoro-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (2,9 g, 5,48 mmol) en THF (20 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (5,73 g, 0,0219 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 35-45% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,38 g, 16,8%). Espectro de masas (m/z): 415,2 (M+1).

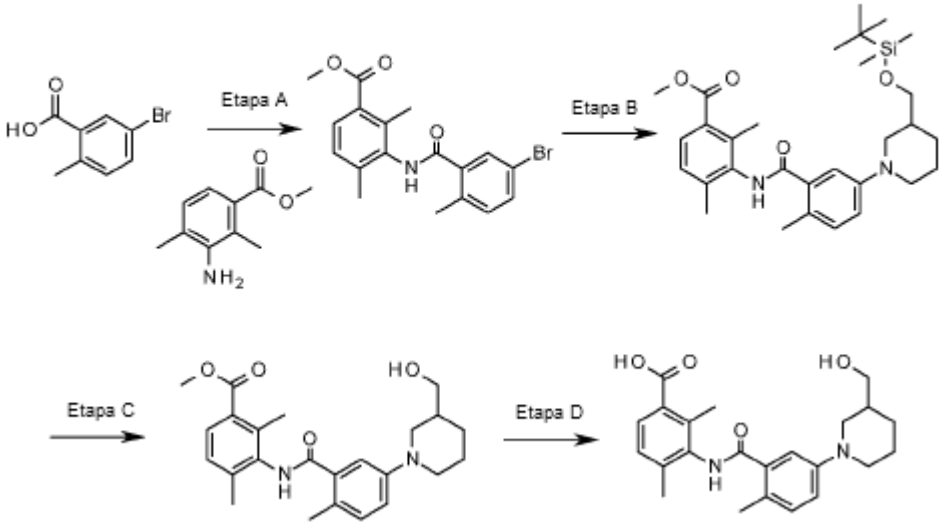
Ejemplo 3

Síntesis de ácido 3-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



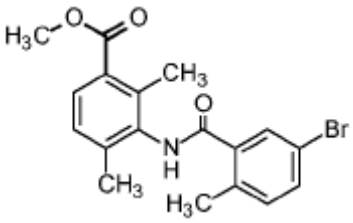
Esquema 7, etapa D. Una solución de NaOH (0,146 mg, 0,00366 mol) en 1,5 ml de H_2O se añadió a una solución agitada de 3-[[2-fluoro-5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,38 g, 0,000916 mol) en THF:EtOH (3 ml:2 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (85 mg g, 36,8%). Espectro de masas (m/z): 401,2 (M+1).

Esquema 8



Preparación 20

Síntesis de 3-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.

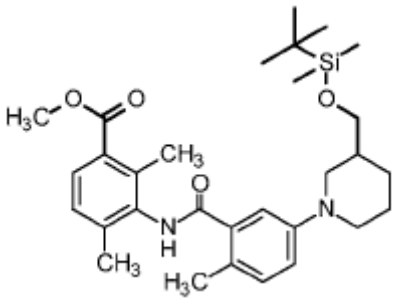


Esquema 8, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (2,0 g, 0,0093 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añadieron 3-amino-2,4-dimetilbenzoato de metilo (1,49 g, 0,0084 mol, véase la Preparación 10) y N,N-diisopropiletilamina (4,79 g, 0,0372 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 8,87 g, 0,028 mol) mediante jeringa y se agitó a 50°C. Después de 16 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 10% de acetato de

etilo en hexano para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,80 g, 80%). Espectro de masas (m/z): 376,1 (M+1).

Preparación 21

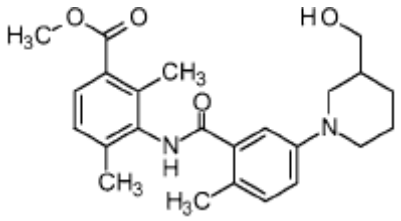
Síntesis de 3-[[5-(3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 8, etapa B. A una solución de 3-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,5 g, 1,32 mmol), ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano (0,45 g, 1,99 mmol, véase la Preparación 14) y Cs_2CO_3 (1,29 g, 3,98 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,12 g, 0,132 mmol) seguido de S-Phos (0,050 g, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 110°C. Después de 6 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™, y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 15% de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un semisólido de color marrón (0,6 g, 85%). Espectro de masas (m/z): 525,2 (M+1).

Preparación 22

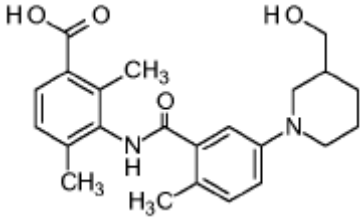
Síntesis de 3-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino)-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 8, etapa C. A una solución de 3-[[5-[3-[[ter-butil(dimetil)sili]oximetil]-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,60 g, 1,14 mmol) en THF (15 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (0,596 g, 2,28 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 4% de metanol en diclorometano como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,4 g, 85,5%). Espectro de masas (m/z): 411,4 (M+1).

Ejemplo 4

Síntesis de ácido 3-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



Esquema 8, etapa D. Una solución de NaOH 4N acuoso (4,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-[[5-[3-

(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,4 g, 0,975 mmol) en THF:MeOH (10 ml:5 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1N, y se extrajo dos veces con 10% de IPA en CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (0,28 g, 72,5%). Espectro de masas (m/z): 397,2 (M+1).

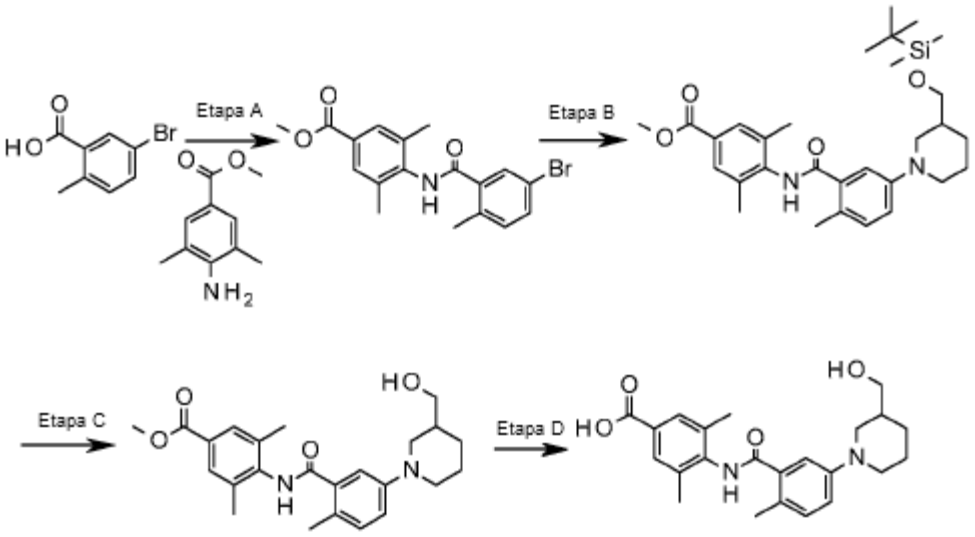
Separación quiral de ácido 3-[(5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metilbenzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico racémico.

El ácido 3-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico se separó mediante cromatografía quiral usando Chiralcel™ OJ-H, 15% de MeOH/CO_2, 5 ml/min, 225 nm para dar:

Ejemplo 4A: ácido 3-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metilbenzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico isómero 1. Pico de elución a 1,76 min. Espectro de masas (m/z): 397,2 (M+1).

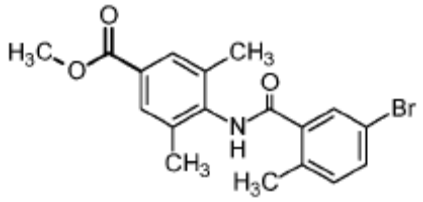
Ejemplo 4B: ácido 3-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino)-2,4-dimetil-benzoico isómero 2. Pico de elución a 2,49 min. Espectro de masas (m/z): 397,2 (M+1).

Esquema 9



Preparación 23

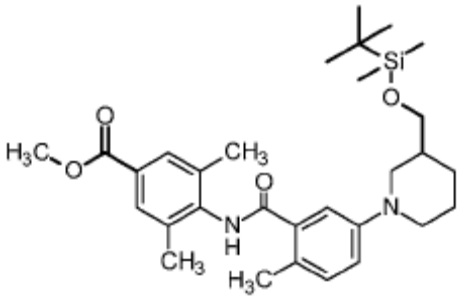
Síntesis de 4-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 9, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-metilbenzoico (2,0 g, 0,008 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se añadieron 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (1,28 g, 0,0072, véase la Preparación 12) y N,N-diisopropiletilamina (4,12 g, 0,032 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 7,63 g, 0,024 mol) mediante jeringa y se agitó a 50°C. Después de 16 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 12% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (2,9 g, 97%). Espectro de masas (m/z): 376,0 (M+1).

Preparación 24

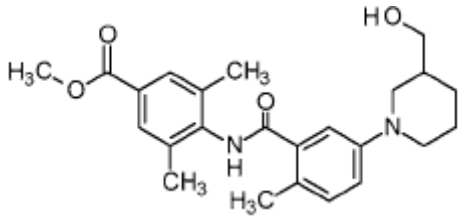
Síntesis de 4-[[5-[3-1[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 9, etapa B. A una solución de 4-(5-bromo-2-metilbenzamido)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,5 g, 0,0013 mol), ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano (0,45 g, 0,0019 mol, Preparación 14) y Cs_2CO_3 (1,29 g, 0,0039 mol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,12 g, 0,00013 mol) seguido de S-Phos (0,054 g, 0,00013 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 110°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 15% de acetato de etilo en hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un semisólido de color marrón (0,4 g, 57,3%). Espectro de masas (m/z): 525,2 (M+1).

Preparación 25

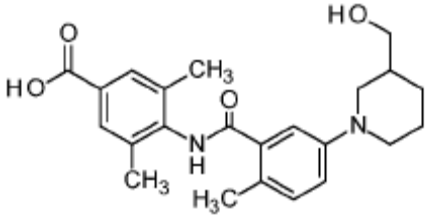
Síntesis de 4-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 9, etapa C. A una solución de 4-[[5-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetill-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino1-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,40 g, 0,76 mmol) en THF (10 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (0,39 g, 1,52 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 4% de MeOH en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (0,30 g, 96%). Espectro de masas (m/z): 411,5 (M+1).

Ejemplo 5

Síntesis de ácido 4-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



Esquema 9, etapa D. Una solución de NaOH 4N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 4-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,3 g, 0,73 mmol) en THF:MeOH (10 ml:5 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con 1101 1N, y se extrajo con 10% de IPA en CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se

combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (0,27 g, 90%). Espectro de masas (m/z): 397,2 (M+1).

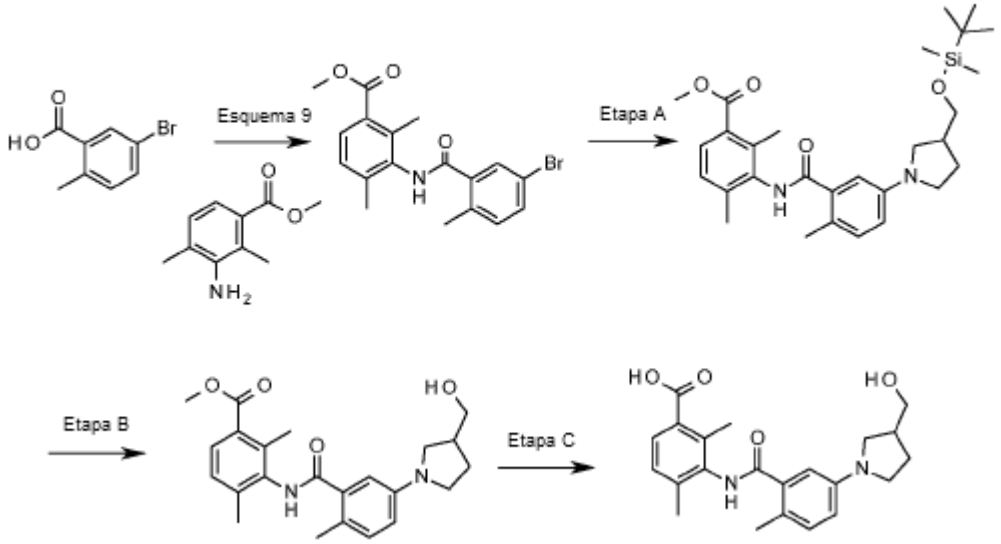
Separación quiral de ácido 4-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico racémico.

El ácido 4-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico se separó mediante cromatografía quiral usando Chiralpak AD-H, 30% de EtOH/CO_2, 5 ml/min, 225 nm para dar:

Ejemplo 5A: ácido 4-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico isómero 1. Pico de elución a 4,22 min. Espectro de masas (m/z): 397,2 (M+1).

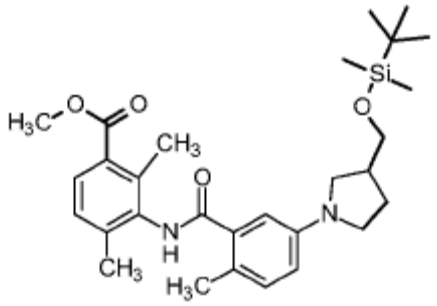
Ejemplo 5B: ácido 4-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico isómero 2. Pico de elución a 5,30 min. Espectro de masas (m/z): 397,2 (M+1).

Esquema 10



Preparación 26

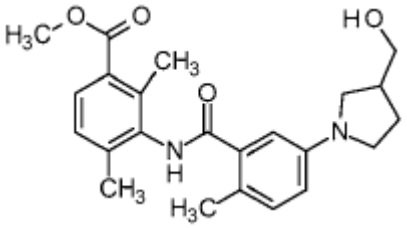
Síntesis de 3-[[5-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetilpirrolidin-1-il]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 10, etapa A. A una solución de 3-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,5 g, 1,32 mmol), ter-butil-dimetil-(pirrolidin-3-ilmetoxi)silano (0,4 g, 1,99 mmol) y Cs_2CO_3 (1,2 g, 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,12 g, 0,132 mmol) seguido de S-Phos (0,054 g, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 100°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 20% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un semisólido de color marrón (0,36 g, 53%). Espectro de masas (m/z): 511,2 (M+1).

Preparación 27

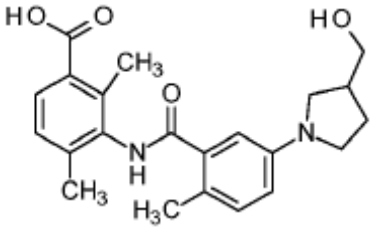
Síntesis de 3-[[5-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 10, etapa B. A una solución de 3-([5-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]pirrolidin-1-il]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,35 g, 0,686 mmol) en THF (50 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (0,537 g, 2,05 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (150 mg, 51%).

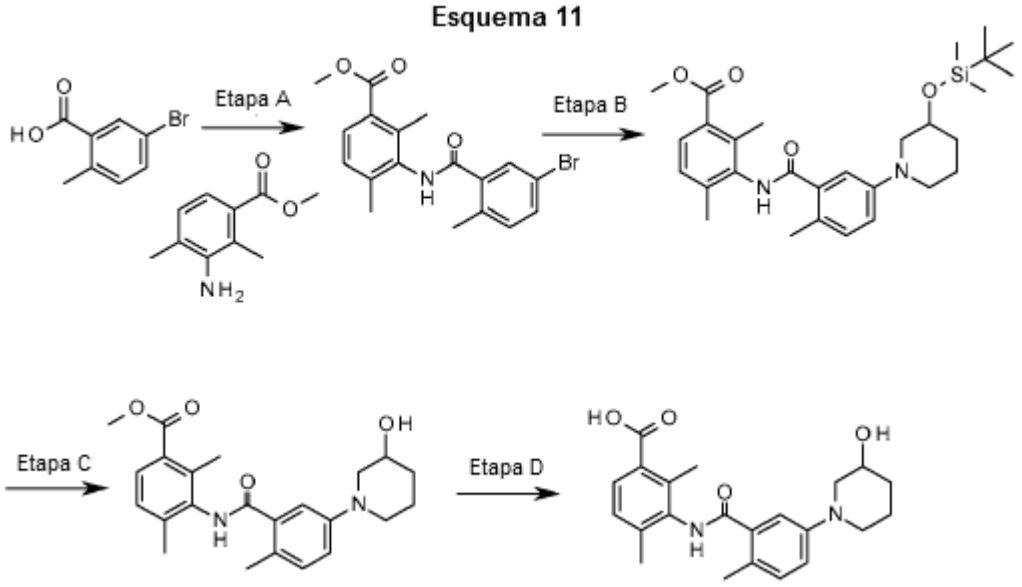
Ejemplo 6

Síntesis de ácido 3-[[5-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



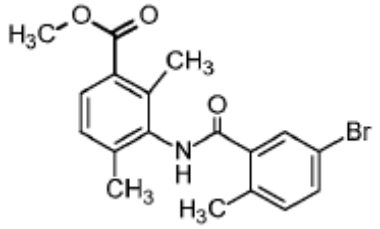
Esquema 10, etapa C. Una solución de NaOH 5N acuoso (5,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-[[5-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-metilbenzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,4 g, 0,975 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 5 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1N, y se extrajo dos veces con 10% de IPA en CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (70 mg, 56%). Espectro de masas (m/z): 381,2 (M-1).

Esquema 11



Preparación 28

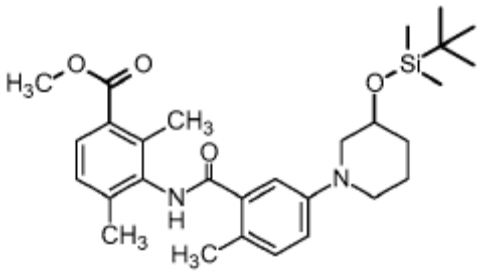
Síntesis de 3-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 11, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-metil-benzoico (2,0 g, 0,0093 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a temperatura ambiente se añadieron 3-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (1,49 g, 0,0083 mol, véase la Preparación 12) y N,N-diisopropiletilamina (4,79 g, 0,037 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 8,87 g, 0,027 mol) mediante jeringa y se calentó a 50°C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 10% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto del título como un polvo de color blanco (2,8 g, 80%).

Preparación 29

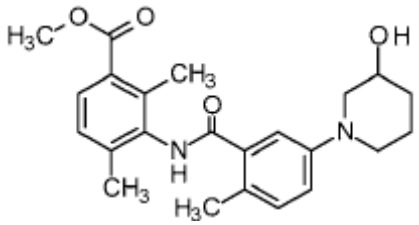
Síntesis de 3-[[5-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 11, etapa B. A una solución de 3-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,5 g, 1,32 mmol), ter-butil-dimetil-(3-piperidiloxi)silano (0,425 g, 1,98 mmol) y Cs_2CO_3 (1,28 g, 3,96 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,12 g, 0,132 mmol) seguido de S-Phos (0,054 g, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 100°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 10% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color marrón (0,4 g, 60%).

Preparación 30

Síntesis de 3-[[5-(3-hidroxi-1-piperidil)-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.

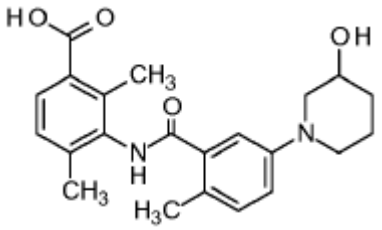


Esquema 11, etapa C. A una solución de 3-[[5-[3-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,4 g, 0,78 mmol) en THF (20 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (0,409 g, 1,56 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 3% de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,3 g, 97%).

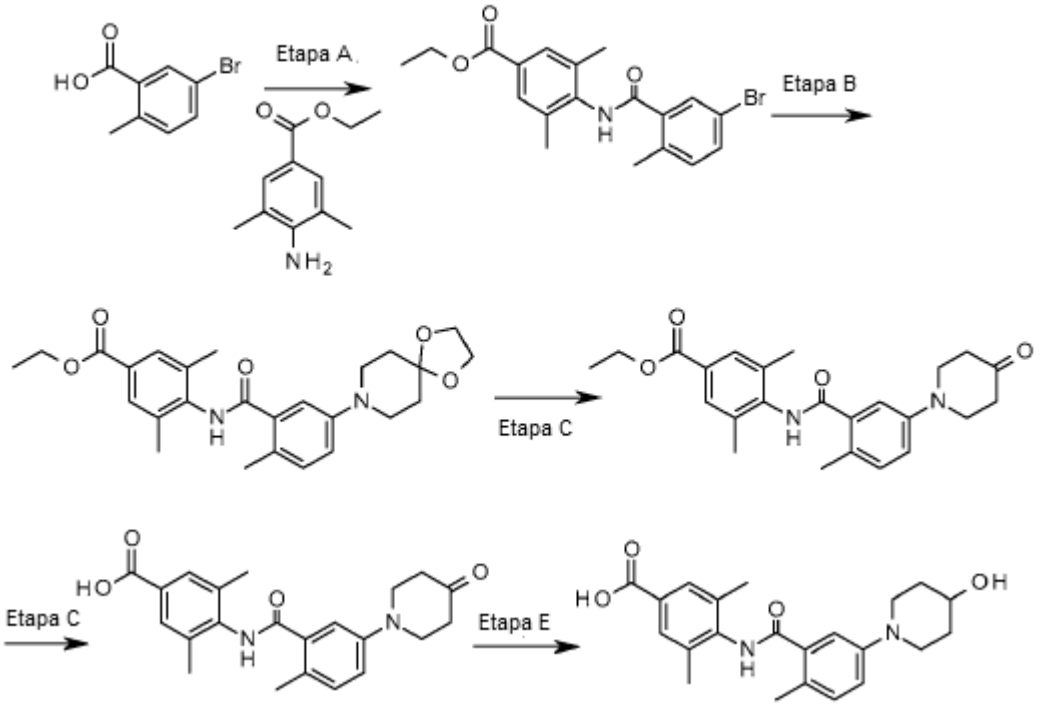
Ejemplo 7

Síntesis de ácido 3-[[5-(3-hidroxi-1-piperidil)-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



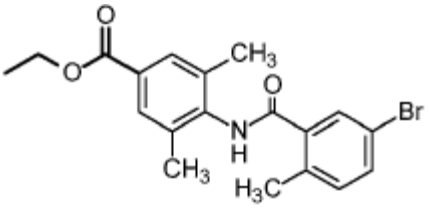
Esquema 11, etapa D. Una solución de NaOH 4N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-[[5-(3- hidroxi-1-piperidil)-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,3 g, 0,75mmol) en THF:MeOH (5 ml:2 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1N, y se extrajo con 10% de IPA en CH_2Cl_2. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,274 g, 94%). Espectro de masas (m/z): 383,2 (M+1).

Esquema 12



Preparación 31

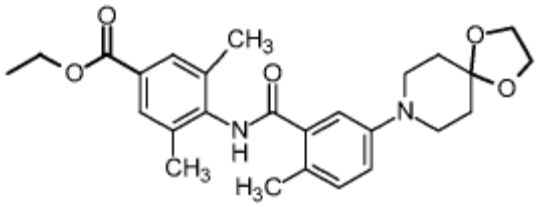
Síntesis de 4-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo.



Esquema 12, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-metil-benzoico (1,35 g, 6,15 mmol) en THF (15 ml), CH_2Cl_2 (15 ml) y DMF (14,27 µl, 184,57 µmoles) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (587,12 µl, 6,77 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (30 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación, se añadió 4-amino-3,5-dimetil-benzoato de etilo (1,19 g, 6,15 mmol) seguido de 4-piridinamina, N,N-dimetil- (37,58 mg, 307,61 µmoles) y piridina (1,49 ml, 18,46 mmoles). El baño refrigerante se retiró y la solución clara se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 5 horas, el disolvente se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1N, solución saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con hexanos y los sólidos resultantes se recopilaron por filtración para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,80 g; 75,2%). Espectro de masas (m/z): 390,2 (M+1).

Preparación 32

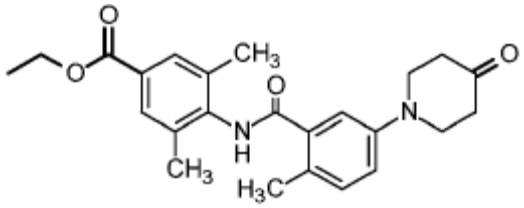
Síntesis de 4-[[5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5)decan-8-il)-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo.



Esquema 12, etapa B. A una solución de 4-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo (0,5 g, 1,28 mmol), 1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)decano (0,22 g, 1,54 mmol) y Cs_2CO_3 (1,25 g, 3,84 mmol) en THF (10 ml) se añadió $Pd(OAc)_2$ (0,04 g, 0,19 mmol) seguido de racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (119,7 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 90°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de amonio y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (0,21 g, 36,2%). Espectro de masas (m/z): 453,2 (M+1).

Preparación 33

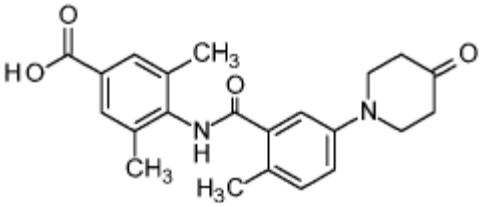
Síntesis de 3,5-dimetil-4-[[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoato de etilo.



Esquema 12, etapa C. A una solución de 4-[[5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-2-metil-benzoil]amino)-3,5-dimetil-benzoato de etilo (205 mg, 452,99 µmoles) en acetona (5 ml) se añadió una mezcla de HCl 5M (1 ml) en H_2O (1 ml) y se calentó a 60°C. Después de 12 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaOH 2M a pH 6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 0-40% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como una espuma blancuzca (0,11 g, 61%). Espectro de masas (m/z): 409,2 (M+1).

Preparación 34

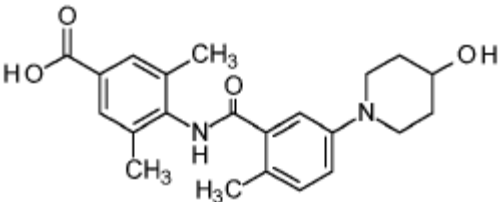
Síntesis de ácido 3,5-dimetil-4-[[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoico.



Esquema 12, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3,5-dimetil-4-[[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoato de etilo (0,11 g, 269,28 µmol) en THF:MeOH (2,4 ml:1,2 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 7 con HCl 1N, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron con la capa acuosa y se concentraron bajo presión reducida. Los sólidos resultantes se trituraron con una mezcla 1:1 de acetonitrilo y etanol para dar una suspensión blanca que se filtró a través de un lecho de Celite™. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el precipitado se trituró con acetona y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (99 mg, 99%). Espectro de masas (m/z): 381,2 (M+1).

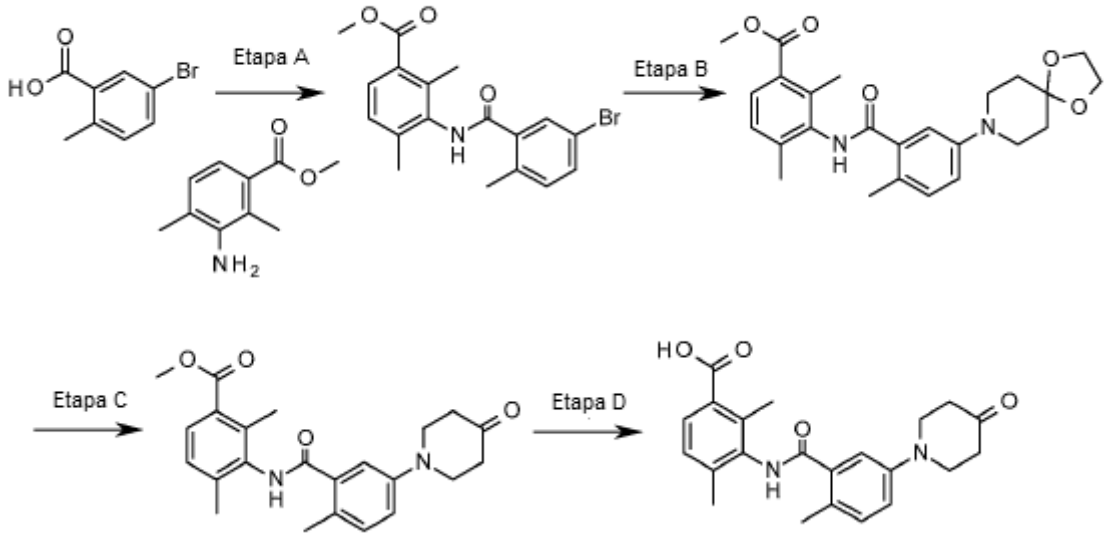
Ejemplo 8

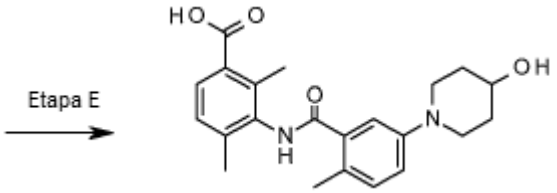
Síntesis de ácido 4-[[5-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-metil-benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



Esquema 12, etapa E. A una solución de ácido 3,5-dimetil-4-[[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoico (69,5 mg, 182,68 µmoles) en metanol (1,83 ml) se añadió tetrahidroborato de sodio (13,82 mg, 365,36 µmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se inactivó con solución saturada de NH_4Cl (0,2 ml) y se extrajo con $CHCl_3$ (3 ml):IPA (1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se trituró con H_2O (5 ml), se filtró y se lavó con H_2O (5 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (C18) usando 20% de acetonitrilo en H_2O con 0,1% de ácido fórmico para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color blanco (0,01 g, 15,7%). Espectro de masas (m/z): 383,2 (M+1).

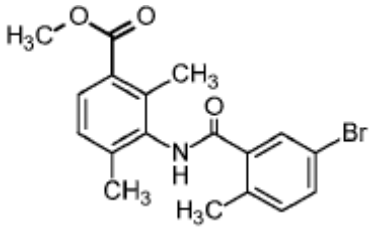
Esquema 13





Preparación 35

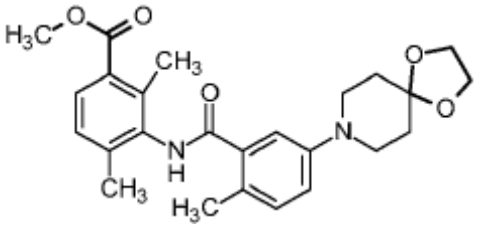
Síntesis de 3-[(5-bromo-2-metil-benzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 13, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-metil-benzoico (2,45 g, 11,16 mmol) en THF (10 ml), CH_2Cl_2 (10 ml) y DMF (20,00 µl, 258,65 µmoles) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (1,16 ml, 13,39 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (40 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación, se añadió 4-amino-3,5-dimetil-benzoato de etilo (2 g, 11,16 mmol) seguido de N,N-dimetilpiridin-4-amina (13,63 mg, 0,11 mmoles) y piridina (2,71 ml, 33,48 mmoles). El baño refrigerante se retiró y la solución clara se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el disolvente se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 1N, una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (4,0 g; 95,5%). Espectro de masas (m/z): 376,0 (M+1).

Preparación 36

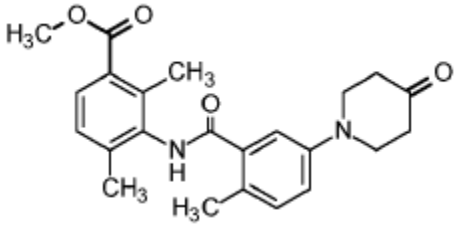
Síntesis de 3-[[5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 13, etapa B. A una solución de 3-[(5-bromo-2-metilbenzoil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,5 g, 1,33 mmol), 1,4-dioxa-8-azaespiro(4,5)decano (228,34 mg, 1,59 mmol) y Cs_2CO_3 (1,3 g, 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió $Pd(OAc)_2$ (29,84 mg, 132,89 µmol) seguido de racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (82,75 mg, 132,89 µmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y, a continuación, se calentó a 90°C. Después de 3 horas, se formó una cantidad muy pequeña del producto. A la mezcla de reacción se añadió $Pd(OAc)_2$ (29,84 mg, 132,89 µmol) seguido de racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (82,75 mg, 132,89 µmol) y se calentó a 100°C. Después de 12 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (0,26 g, 44,62%). Espectro de masas (m/z): 439,2 (M+1).

Preparación 37

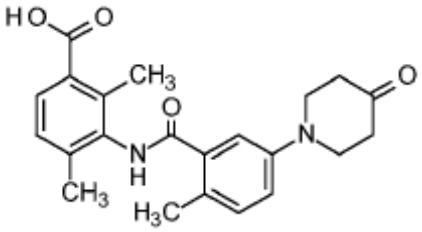
Síntesis de 2,4-dimetil-3-[[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoato de metilo.



Esquema 13. etapa C. A una solución de 3-[[5-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (250 mg, 570,09 µmoles) en THF (2 ml) se añadió HCl 4M (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida y disolvió de nuevo en acetona (5 ml) seguido de la adición de HCl 5N (1 ml). Después de 22 horas a 60°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con NaOH 2M a pH 6 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 0-50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como una espuma blancuzca (0,12 g, 53,36%). Espectro de masas (m/z): 395,2 (M+1).

Preparación 38

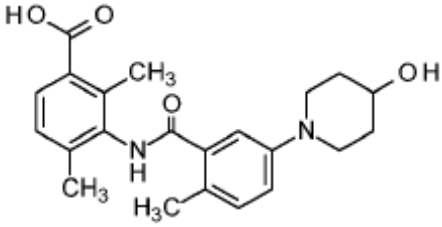
Síntesis de ácido 2,4-dimetil-3-[[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoico.



Esquema 13, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (1,00 ml) se añadió a una solución agitada de 2,4-dimetil-3- [[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoato de metilo (0,12 g, 304,20 µmol) en THF:MeOH (2 ml:1 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron con la capa acuosa y se concentraron bajo presión reducida. Los sólidos resultantes se disolvieron en acetonitrilo/H_2O y se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (58 mg, 50,12%). Espectro de masas (m/z): 381,2 (M+1).

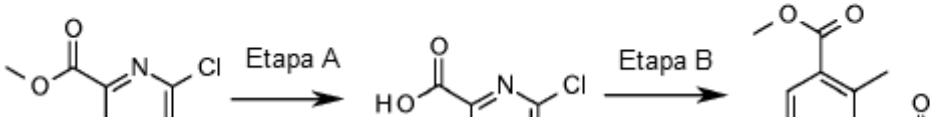
Ejemplo 9

Síntesis de ácido 3-[[5-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-metil-benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



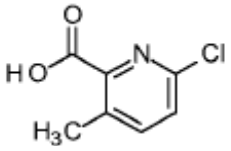
Esquema 13, etapa E. A una solución de ácido 2,4-dimetil-3-[[2-metil-5-(4-oxo-1-piperidil)benzoil]amino]benzoico (51 mg, 134,05 µmoles) en metanol (1,34 ml) se añadió tetrahidroborato de sodio (10,14 mg, 268,11 µmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se inactivó y se ajustó a pH 7 con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo dos veces con $CHCl_3$ (3 ml):IPA(1 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El sólido se disolvió de nuevo en 3:1 de $CHCl_3$:IPA y se diluyó con HCl a pH 2 y se extrajo con 3:1 de $CHCl_3$:IPA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se recuperó en MeOH y se filtró a través de un obturador de algodón. El filtrado se concentró bajo presión reducida seguido de disolución en H_2O y se liofilizó durante 12 horas para proporcionar el compuesto del título como un polvo blancuzco (0,04 g, 81,9%). Espectro de masas (m/z): 383,2 (M+1).

Esquema 14



Preparación 39

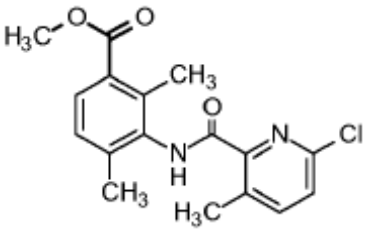
Síntesis de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxllico.



Esquema 14, etapa A. Una solución de NaOH 1N acuoso (10,00 ml) se añadió a una solución agitada de 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,39 mmoles) en THF:MeOH (10 ml:2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el semi-sólido se disolvió en agua y se acidificó a pH 1-2 con HCl 1N acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a 40°C en horno a vacío durante 12 horas para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (780 mg, 84%). Espectro de masas (m/z): 172,0 (M+1).

Preparación 40

Síntesis de 3-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.

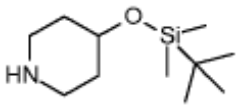


Esquema 14, etapa B. A una solución de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico (0,35 g, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a temperatura ambiente se añadieron 3-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,36 g, 0,20 mmol, véase la Preparación 12), y N,N-diisopropiletilamina (0,77 g, 0,60 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 2,54 g, 0,80 mmol) mediante jeringa. Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un polvo de color blanco (0,52 g, 76%). Espectro de masas (m/z): 333,2

(M+1).

Preparación 41

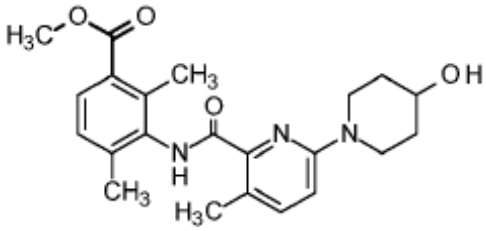
Síntesis de ter-butil-dimetil-(4-piperidiloxi)silano.



Esquema 14, etapa C. A una solución de 4-hidroxipiperidina (2,00 g, 9,89 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml) se añadió 1H-imidazol (2,69 g, 39,55 mmoles) seguido de t-butildimetilclorosilano (3,58 g, 23,73 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 100% de CH_2Cl_2 hasta 10% de amoniaco 7N en MeOH/90% de CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título (3,69 g, 86,3%). Espectro de masas (m/z): 216,2 (M+1).

Preparación 42

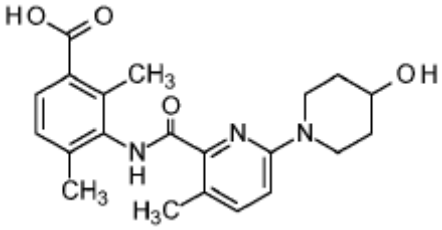
Síntesis de 3-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 14, etapa C. A una solución de 3-(6-cloro-3-metilpicolinamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,50 g, 0,0015 mol), ter-butil-dimetil-(4-piperidiloxi)silano (0,90 g, 0,0045 mol) y Cs_2CO_3 (2,00 g, 0,006 mol) en tolueno (6 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,14 g, 0,00015 mol) seguido de BINAP (0,086 g, 0,00015 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 120°C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color blanco (0,220 g, 29%). Espectro de masas (m/z): 398,2 (M+1).

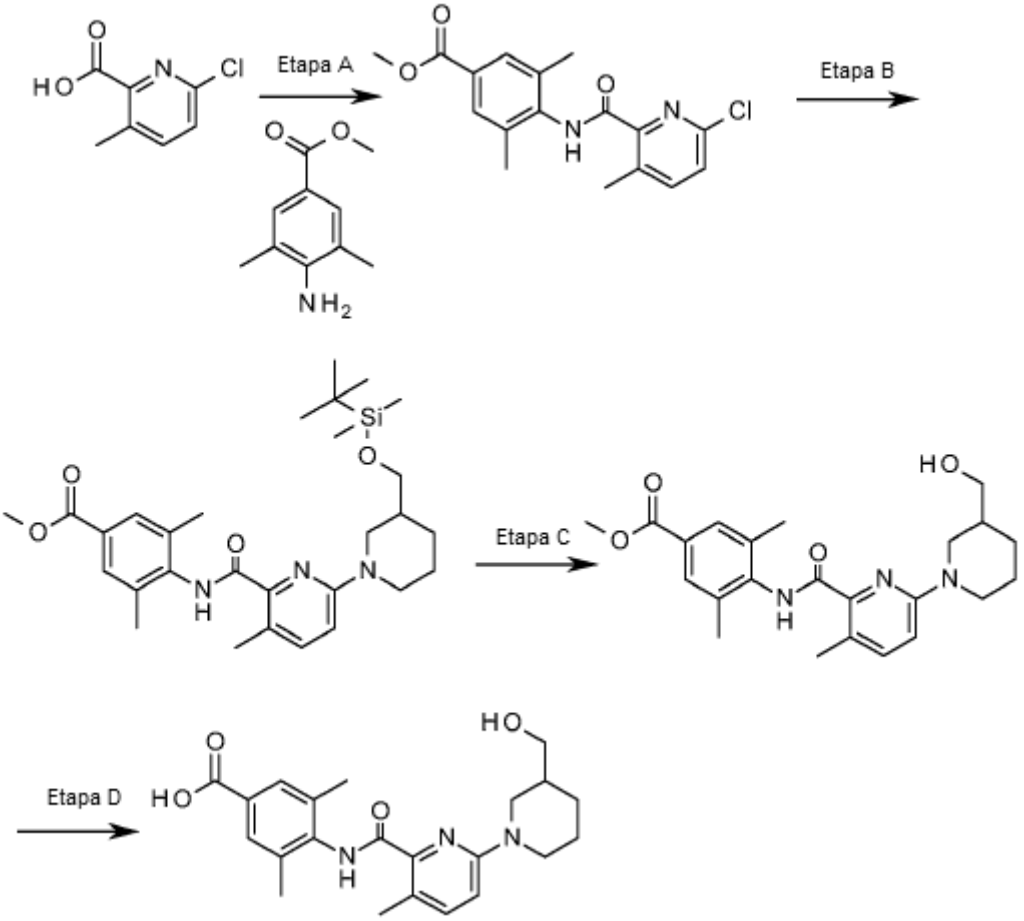
Ejemplo 10

Síntesis de ácido 3-[[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



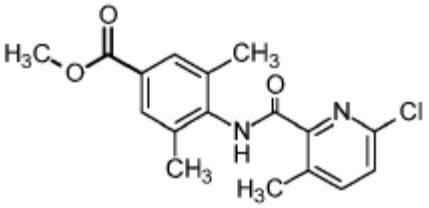
Esquema 14, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-[[6-(4- hidroxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,21 g, 0,52 mmol) en THF:MeOH (3 ml:1 ml). Después de 16 h a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 1N acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con pentano y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,082 g, 39%). Espectro de masas (m/z): 384,2 (M+1).

Esquema 15



Preparación 43

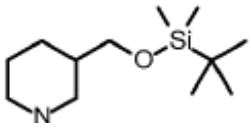
Síntesis de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 15, etapa A. A una solución de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico (0,70 g, 4,093 mmol, véase la Preparación 1) en CH_2Cl_2 (6 ml) a 0°C se añadieron 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,74 g, 4,093 mmol, véase la Preparación 12), y trietilamina (0,83 g, 8,187 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 2,60 g, 8,187 mmol) mediante jeringa y se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando un gradiente de 0-40% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (1,10 g, 81%). Espectro de masas (m/z): 333,2 (M+1).

Preparación 44

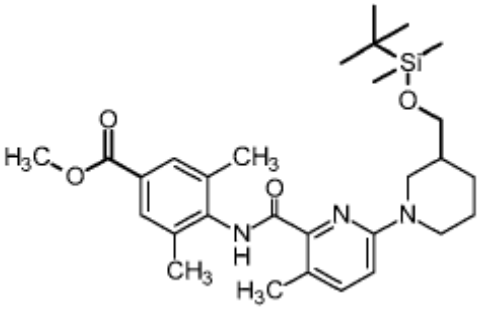
Síntesis de ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano.



Esquema 15, etapa B. A una solución de piperidin-3-ilmetanol (2,10 g, 0,018 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió trietilamina (5,53 g, 0,0547 mol) seguido de t-butildimetilclorosilano (4,127 g, 0,0275 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se lavó con agua, solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 0-10% de MeOH en diclorometano para proporcionar el compuesto del título (2,50 g, 60%). Espectro de masas (m/z): 231,2 (M+1).

Preparación 45

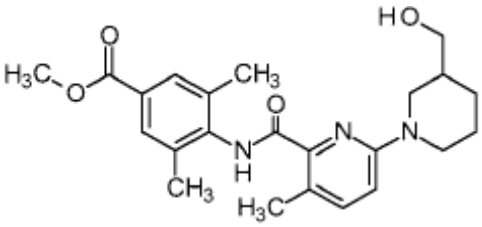
Síntesis de 4-[[6-[3-[(ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 15, etapa B. A una solución de 4-(6-cloro-3-metilpicolinamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,50 g, 0,0015 mol), ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano (0,42 g, 0,0018 mol) y Cs_2CO_3 (1,96 g, 0,0060 mol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,14 g, 0,00015 mol) seguido de S-Phos (0,062 g, 0,00015 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 80°C. Después de 24 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color blanco (0,230 g, 30%). Espectro de masas (m/z): 526,5 (M+1).

Preparación 46

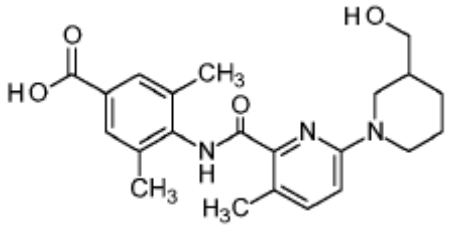
Síntesis de 4-[[6-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 15, etapa C. A una solución de 4-[[6-[3-[[tert-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-3-metilpiridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,22 g, 0,873 mmol) en THF (3 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (2,00 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 0 -40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,06 g, 30%). Espectro de masas (m/z): 412,2 (M+1).

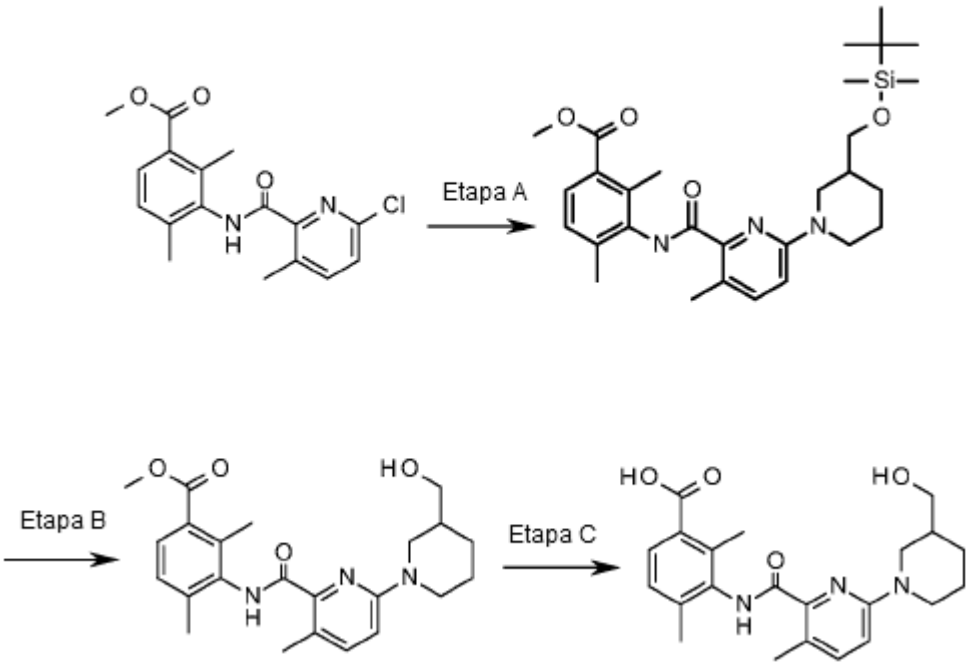
Ejemplo 11

Síntesis de ácido 4-[[6-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



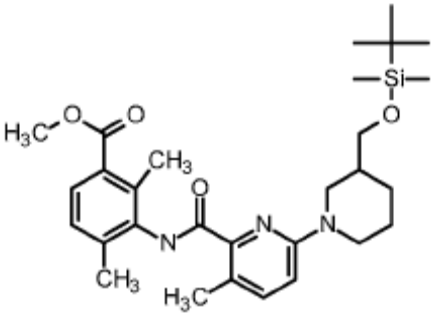
Esquema 15, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 4-(6-(3-(hidroximeti)piperidin-1-il)-3-metilpicolinamido)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,06 g, 0,146 mmol) en THF:MeOH (4 ml:1 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 3 con solución acuosa de ácido cítrico, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con pentano y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,03 g, 48%). Espectro de masas (m/z): 398,2 (M+1).

Esquema 16



Preparación 47

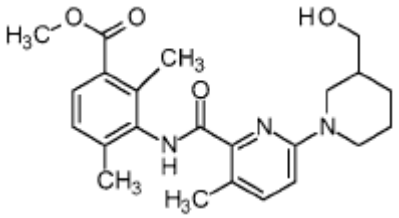
Síntesis de 3-[[6-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 16, etapa A. A una solución de 3-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,5 g, 0,0015 mol, véase la Preparación 40), ter-butil-dimetil-(3-piperidilmetoxi)silano (0,41 g, 0,0018 mol, véase la Preparación 14) y Cs_2CO_3 (1,95 g, 0,006 mol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,137 g, 0,00015 mol) seguido de S-Phos (0,06 g, 0,00015 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 80°C. Después de 24 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 20% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color marrón (0,2 g, 38%). Espectro de masas (m/z): 525,2 (M+1).

Preparación 48

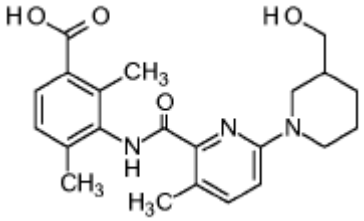
Síntesis de 3-[[6-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de. Metilo



Esquema 16, etapa B. A una solución de 3-[[6-(3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetill-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,20 g, 0,38 mmol) en THF (4 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (1,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (alúmina neutral) sobre un gradiente usando 50% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,18 g, 115%). Espectro de masas (m/z): 412,2 (M+1).

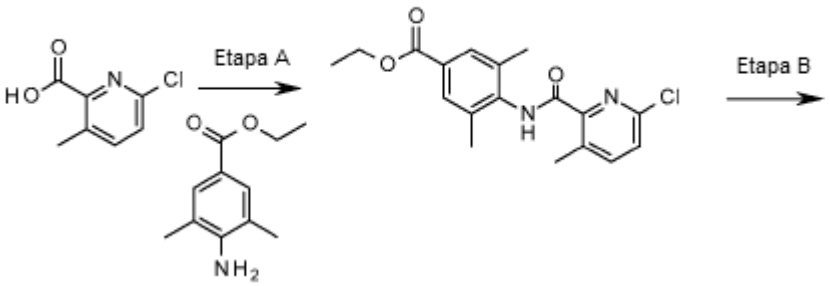
Ejemplo 12

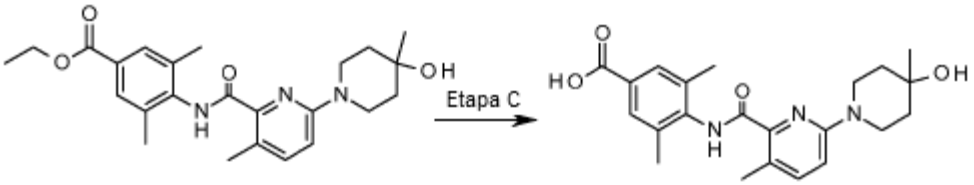
Síntesis de ácido 3-[[6-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



Esquema 16, etapa C. Una solución de NaOH 2N acuoso (3,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-[[6-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,18 g, 0,437 mmol) en THF (8 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (57 mg, 14%). Espectro de masas (m/z): 398,2 (M+1).

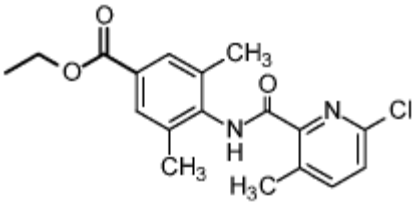
Esquema 17





Preparación 49

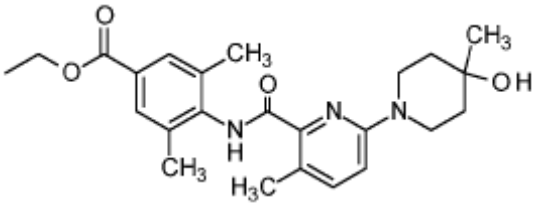
Síntesis de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo.



Esquema 17, etapa A. A una solución de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico (465 mg, 2,71 mmol) en THF (5 ml), CH_2Cl_2 (5 ml) y DMF (0,01 ml, 129,33 µmoles) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,3 ml, 3,46 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación, se añadió 4-amino-3,5-dimetil-benzoato de etilo (520 mg, 2,69 mmol) seguido de N,N-dimetilpiridin-4-amina (15 mg, 122,78 µmoles) y Piridina (0,66 ml, 8,16 mmoles). El baño refrigerante se retiró y la solución de color amarillo claro se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, el disolvente se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 0-50% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido (790 mg, 84%). Espectro de masas (m/z): 347,2 (M+1).

Preparación 50

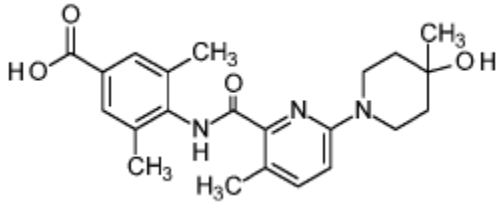
Síntesis de 4-[[6-(4-hidroxi-4-metil-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo.



Esquema 17, etapa B. A una solución de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo (275 mg, 792,93 µmoles), 4-metilpiperidin-4-ol (120 mg, 1,04 mmol) y Cs_2CO_3 (0,8 g, 2,46 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadió $Pd(OAc)_2$ (27 mg, 120,26 µmoles) seguido de racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'- binaftilo (54 mg, 86,72 µmoles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a reflujo. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de amonio y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 0-70% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0,27 g, 80%). Espectro de masas (m/z): 426,2 (M+1).

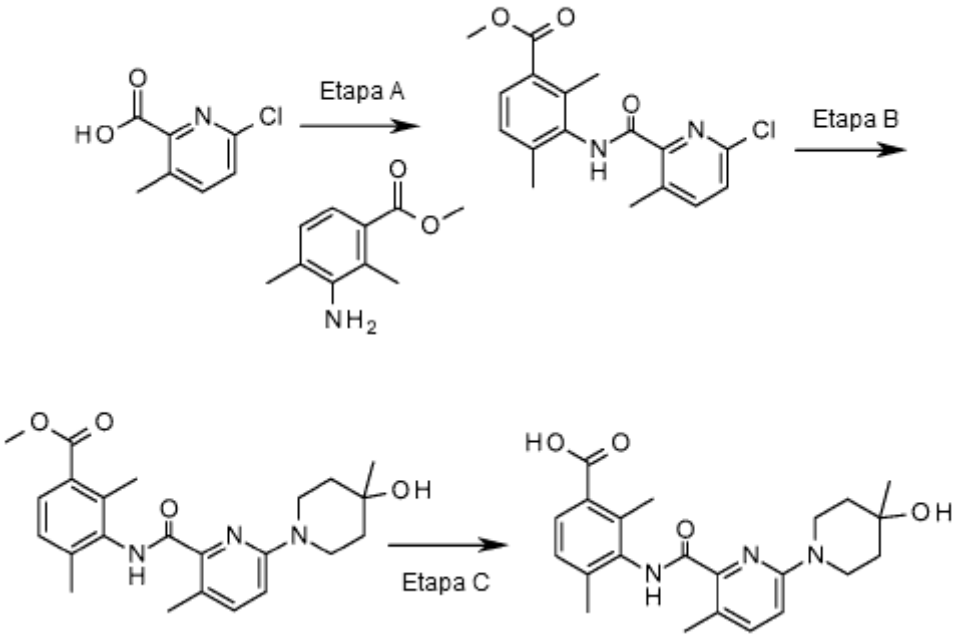
Ejemplo 13

Síntesis de ácido 4-[[6-(4-hidroxi-4-metil-1-pipericli1)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



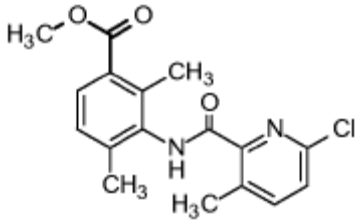
Esquema 17, etapa C. Una solución de NaOH 2N acuoso (5,00 ml) se añadió a una solución agitada de 4-[[6-(4- hidroxi-4-metil-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de etilo (0,27 g, 634,51 mmol) en THF:MeOH (10 ml:5 ml). Después de 1 hora a 50°C, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 5N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron con la capa acuosa y se concentraron bajo presión reducida. Los sólidos se trituraron con acetona/acetonitrilo y se filtraron. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,11 g, 43,6%). Espectro de masas (m/z): 398,2 (M+1).

Esquema 18



Preparación 51

Síntesis de 3-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.

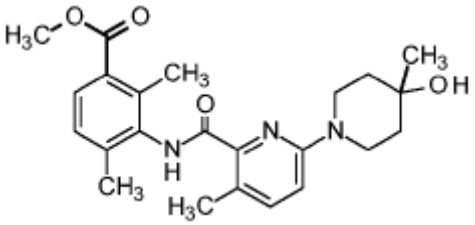


Esquema 18, etapa A. A una solución de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico (465 mg, 2,71 mmol) en THF (5 ml), CH_2Cl_2 (5 ml) y DMF (0,01 ml, 129,33 µmoles) se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,3 ml, 3,46 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, a continuación, se añadió 3-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (490 mg, 2,73 mmol) seguido de N,N-dimetilpiridin-4-amina (15 mg, 122,78 µmoles) y piridina (0,66 ml, 8,16 mmoles). El baño refrigerante se retiró y la solución clara se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, el disolvente se retiró y la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,5N, solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre

Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (664 mg, 73%). Espectro de masas (m/z): 333,2 (M+1).

Preparación 52

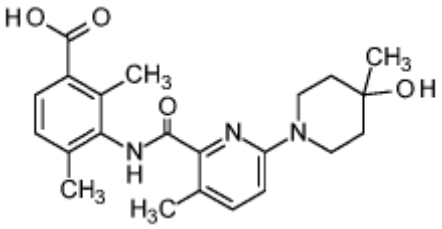
Síntesis de 3-[[6-(4-hidroxi-4-metil-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 18, etapa B. A una solución de 3-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (315 mg, 946,55 µmoles), 4-metilpiperidin-4-ol (130 mg, 1,13 mmol) y Cs_2CO_3 (0,9 g, 2,76 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) se añadió $Pd(OAc)_2$ (25 mg, 89,93 µmoles) seguido de racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (56 mg, 89,93 µmoles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a reflujo. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 0-100% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color marrón (0,27 g, 69%). Espectro de masas (m/z): 412,2 (M+1).

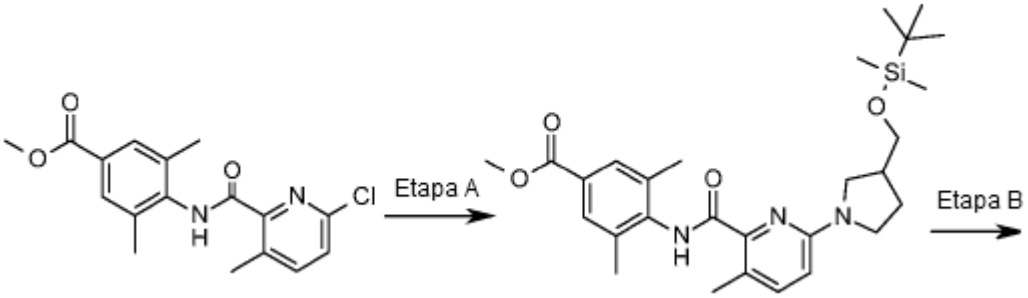
Ejemplo 14

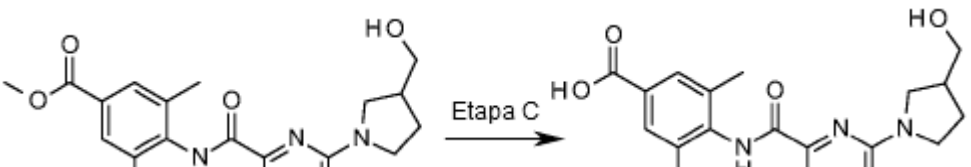
Síntesis de ácido 3-[[6-(4-hidroxi-4-metil-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



Esquema 18, etapa C. Una solución de NaOH 2N acuoso (5,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-[[6-(4- hidroxi-4-metil-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,27 g, 656,13 mmol) en THF:MeOH (10 ml:5 ml). Después de 1 hora a 50°C, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 5N, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. Los sólidos se trituraron con acetona/acetonitrilo y se filtraron. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (75 mg, 29%). Espectro de masas (m/z): 398,2 (M+1).

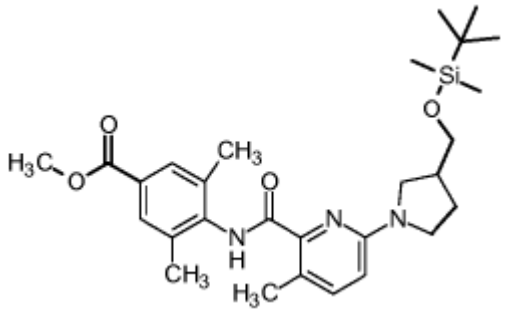
Esquema 19





Preparación 53

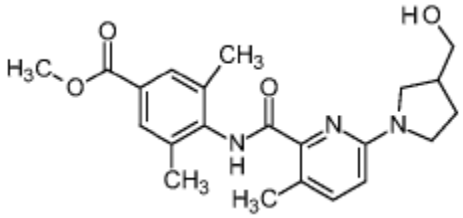
Síntesis de 4-[[6-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]pirrolidin-1-ill-3-metil-piridin-2-carbonil]amino1-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 19, etapa A. A una solución de 4-(6-cloro-3-metilpicolinamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,4 g, 1,2 mmol, véase la Preparación 2), ter-butil-dimetil-(pirrolidin-3-ilmetoxi)silano (0,775 g, 3,6 mmol) y Cs_2CO_3 (1,17 g, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,1 g, 0,12 mmol) seguido de S-Phos (0,05 g, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 90°C. Después de 24 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 10% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color blanco (1,2 g, crudo). Espectro de masas (m/z): 512,2 (M+1).

Preparación 54

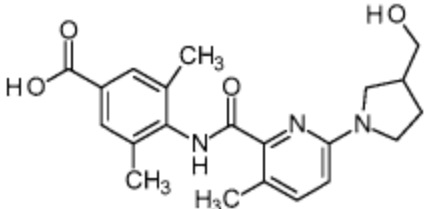
Síntesis de 4-[(6-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino)-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 19, etapa B. A una solución de 4-[[6-[3-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]pirrolidin-1-il]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (1,1 g, 2,15 mmol) en THF (7 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (5,00 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 0 - 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,36 g, 42%). Espectro de masas (m/z): 398,2 (M+1).

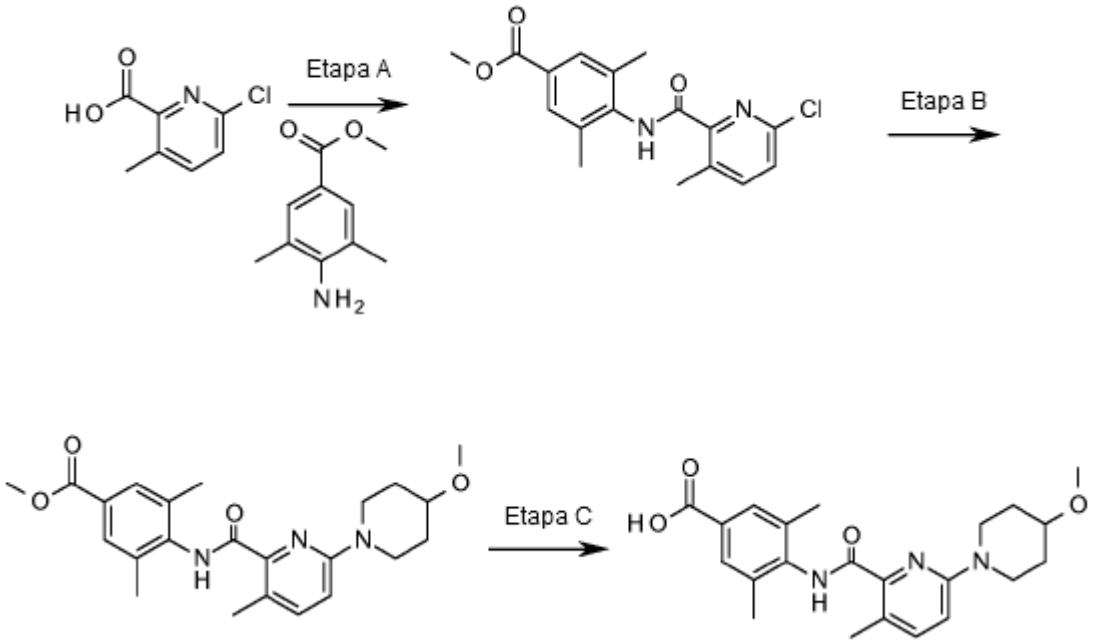
Ejemplo 15

Síntesis de ácido 4-[[6-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



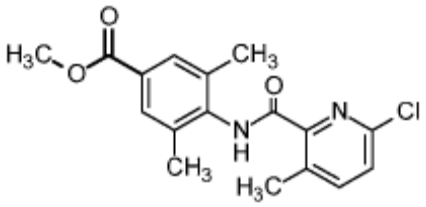
Esquema 19, etapa C. Una solución de NaOH (0,16 g) en H_2O (1 ml) se añadió a una solución agitada de 4-[[6-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,35 g, 0,88 mmol) en THF:MeOH (5 ml:1 ml). Después de 8 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 3 con solución acuosa de ácido cítrico, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (73 mg, 33,7%). Espectro de masas (m/z): 384,2 (M+1).

Esquema 20



Preparación 55

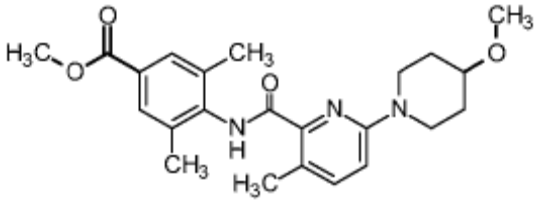
Síntesis de 4-[(6-cloro-3-metil-piridin-2-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 20, etapa A. A una solución de ácido 6-cloro-3-metil-piridin-2-carboxílico (6,00 g, 0,03508 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se añadieron 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (5,65 g, 0,03157 mol), y N,N-diisopropiletilamina (15,1 ml, 0,0877 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 22,32 g, 0,07016 mol) mediante jeringa y se agitó a 60°C. Después de 3 horas, el disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando un gradiente de 0-40% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (8,70 g, 74%). Espectro de masas (m/z): 333,2 (M+1).

Preparación 56

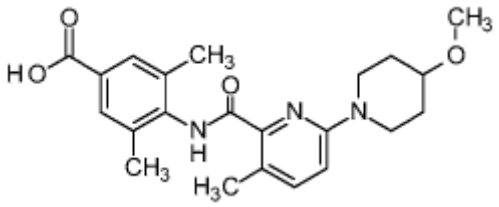
Síntesis de 4-[[6-(4-metoxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 20, etapa B. A una solución de 4-(6-cloro-3-metilpicolinamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,30 g, 0,90 mmol), 4-metoxipiperidina (0,178 g. 1,8 mmol) y Cs_2CO_3 (0,88 g, 2,7 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,082 g, 0,09 mmol) seguido de S-Phos (0,037 g, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 130°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 20% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,14 g, 34%).

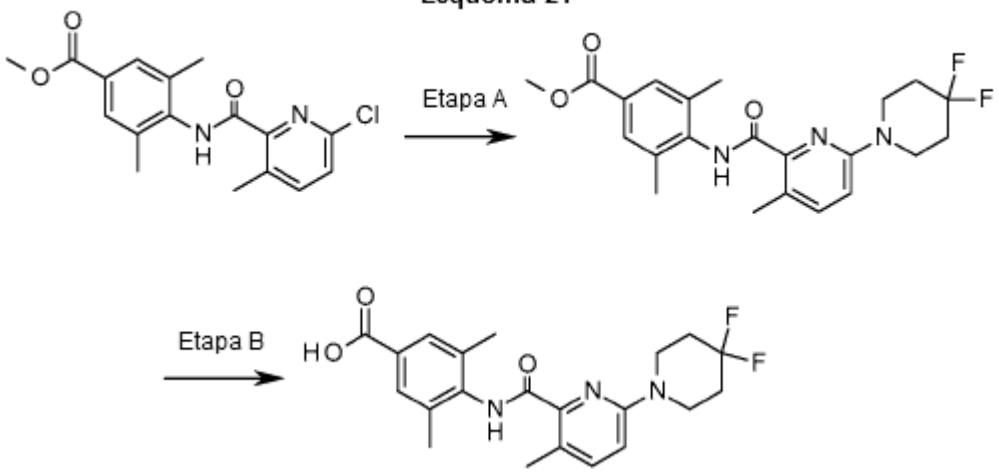
Ejemplo 16

Síntesis de ácido 4-[[6-(4-metoxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



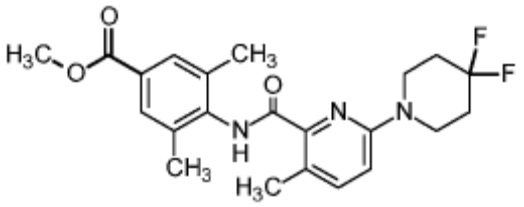
Esquema 20, etapa C. Se añadió hidróxido de litio ($LiOH•H_2O$, 0,026 g, 0,62 mmol) a una solución agitada de 4-[[6-(4-metoxi-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,129 g, 0,313 mmol) en THF: H_2O:MeOH (0,7 ml:0,3 ml:0,7 ml). Después de 2 horas a 50°C, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 1N acuoso, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,11 g, 88%). Espectro de masas (m/z): 398,2 (M+1).

Esquema 21



Preparación 57

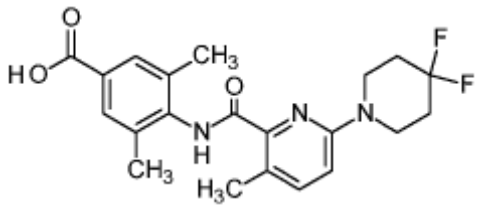
Síntesis de 4-[[6-(4,4-difluoro-1-piperidil)-3-metil-piridin-2- carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 21, etapa A. A una solución de 4-(6-cloro-3-metilpicolinamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,30 g, 0,90 mmol, véase la Preparación 43), 4,4-difluoropiperidina (0,283 g, 1,8 mmol) y Cs_2CO_3 (1,17 g, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (0,082 g, 0,0903 mmol) seguido de S-Phos (0,037 g, 0,0903 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 130°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,240 g, 63%). Espectro de masas (m/z): 418,2 (M+1).

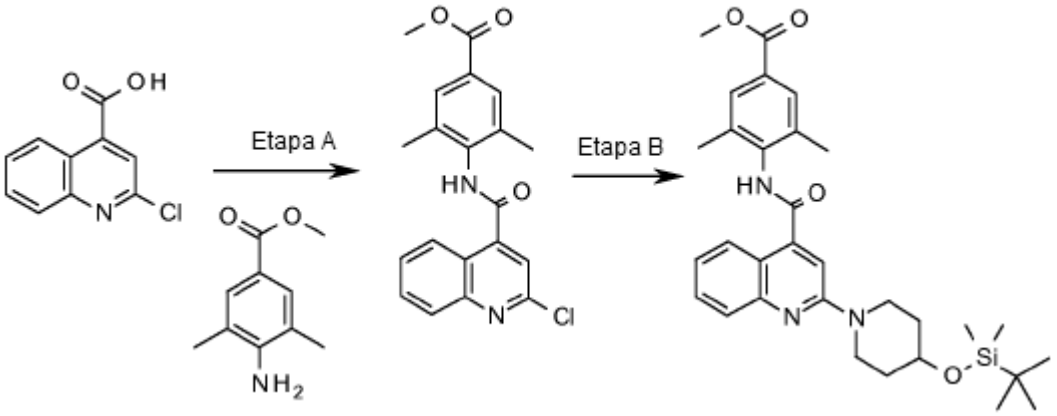
Ejemplo 17

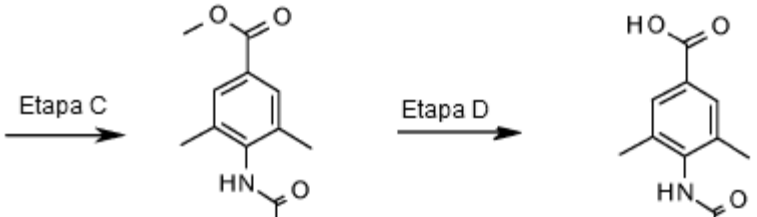
Síntesis de ácido 4-[[6-(4,4-difluoro-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



Esquema 21, etapa B. Se añadió hidróxido de litio ($LiOH\cdot H_2O$, 0,048 g, 0,00115 mol) a una solución agitada de 4-[[6-(4,4-difluoro-1-piperidil)-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,24 g, 0,575 mmol) en THF:H_2O:MeOH (1,5 ml:0,7 ml:1,5 ml). Después de 3 horas a 50°C, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 1N acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,166 g, 71%). Espectro de masas (m/z): 404,2 (M+1).

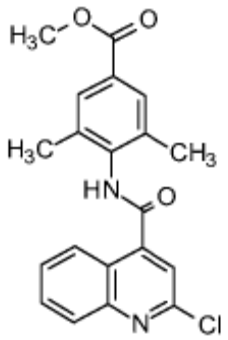
Esquema 22





Preparación 58

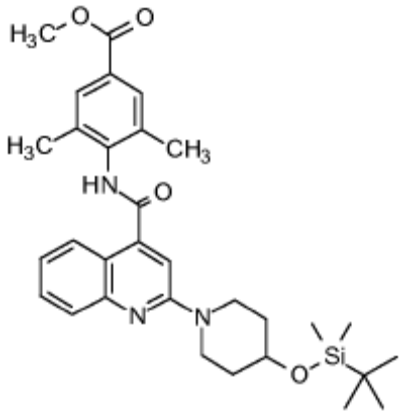
Síntesis de 4-[(2-cloroquinolin-4-carbonil)amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 22, etapa A. A una solución de ácido 2-cloroquinolin-4-carboxílico (5,00 g, 0,0024 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se añadieron 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (3,88 g, 0. 02167 mol, véase la Preparación 12) y N,N-diisopropiletilamina (12,5 ml, 0,07225 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 31,0 ml, 0,048 mol) mediante jeringa y se calentó a 40°C. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando un gradiente de 0-40% de acetato de etilo en hexanos. Después de la purificación, el sólido se trituró con 20% de éter dietílico en pentano y se secó para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (8,50 g, 96%). Espectro de masas (m/z): 369,1 (M+1).

Preparación 59

Síntesis de 4-[[2-[4-[ter-butil(dimetil)silil[oxi-1-piperidil]quinolin-4-carbonil]amino1-3,5-dimetil-benzoato de metilo.

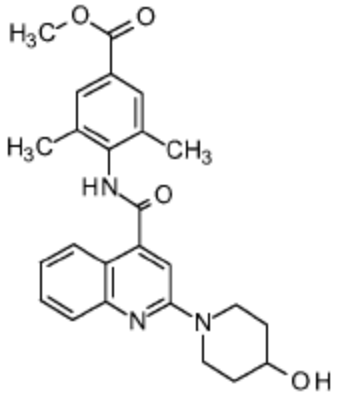


Esquema 22, etapa B. A una solución de 4-(2-cloroquinolin-4-carboxamido)-3,5-dimetilbenzoato de metilo, (0,50 g, 0,00135 mol), ter-butil-dimetil-(4-piperidiloxi)silano (0,32 g, 0,0015 mol, véase la Preparación 3) y Cs_2CO_3 (1,77 g, 0,0054

mol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,124 g, 0,000135 mol) seguido de S-Phos (0,060 g, 0,000135 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se agitó a 80°C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 28%). Espectro de masas (m/z): 548,2 (M+1).

Preparación 60

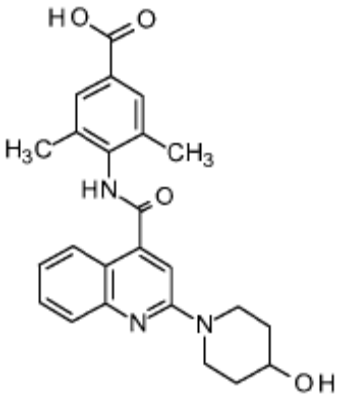
Síntesis de 4-[[2-(4-hidroxi-1-piperidil)quinolin-4- carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 22, etapa C. A una solución de 4-(2-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)quinolin-4-carboxamido)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,21 g, 0,00038 mol) en THF (4 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (4,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 0 - 40% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,13 g, 78%). Espectro de masas (m/z): 434,2 (M+1).

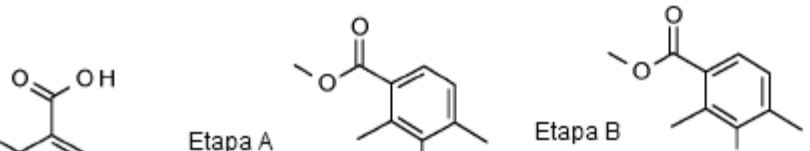
Ejemplo 18

Síntesis de ácido 4-[[2-(4-hidroxi-1-piperidil)quinolin-4-carbonil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



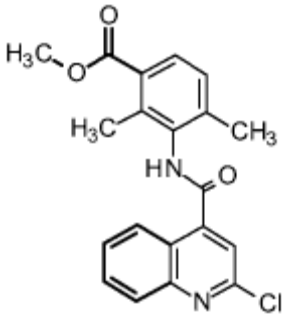
Esquema 22, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)quinolin-4-carboxamido)-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,13 g, 0,0003 mol) en THF:MeOH (5 ml:2 ml). Después de 5 h a 50°C, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 1N acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con pentano y éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,05 g, 40%). Espectro de masas (m/z): 420,2 (M+1).

Esquema 23



Preparación 61

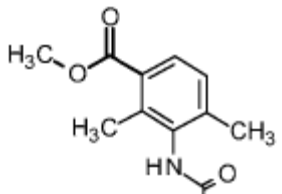
Síntesis de 3-[(2-cloroquinolin-4-carbonil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 23, etapa A. A una solución de ácido 2-cloroquinolin-4-carboxílico (0,40 g, 0,0019 mol) en CH_2Cl_2 (8 ml) a 0°C se añadieron 3-amino-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,31 g, 0. 0017 mol, véase la Preparación 10) y trietilamina (0,80 ml, 0,0058 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 2,45 ml, 0,0038 mol) mediante jeringa y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con 20% de éter dietílico en pentano y se filtró para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,55 g, 77%). Espectro de masas (m/z): 369,1 (M+1).

Preparación 62

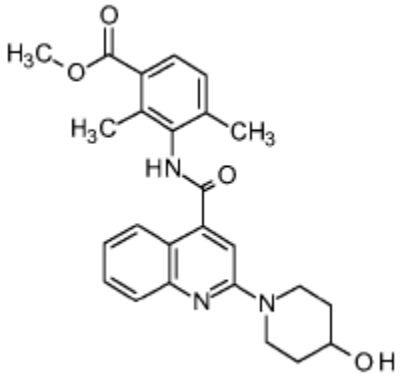
Síntesis de 3-[[2-[4-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1- piperidil]quinolin-4-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 23, etapa B. A una solución de 3-(2-cloroquinolin-4-carboxamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,54 g, 0,00146 mol), ter-butil-dimetil-(4-piperidiloxi)silano (0,63 g, 0,00293 mol, véase la Preparación 3) y Cs_2CO_3 (1,43 g, 0,0044 mol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,134 g, 0,000146 mol) seguido de S-Phos (0,060 g, 0,000146 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se agitó a 80°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color negro (1,31 g, 60%, crudo). Espectro de masas (Si): 548,2 (M+1).

Preparación 63

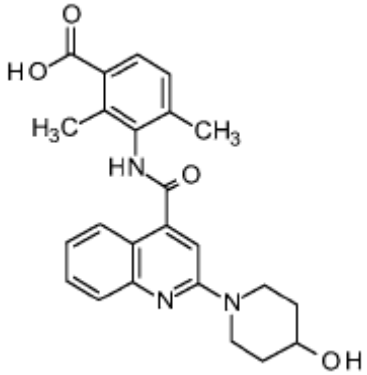
Síntesis de 3-[[2-(4-hidroxi-1-piperidil)quinolin-4- carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 23, etapa C. A una solución de 3-(2-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)piperidin-1-il)quinolin-4-carboxamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (1,30 g, 0,00087 mol) en THF (2,0 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (10,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,10 g, 27%). Espectro de masas (m/z): 434,3 (M+1).

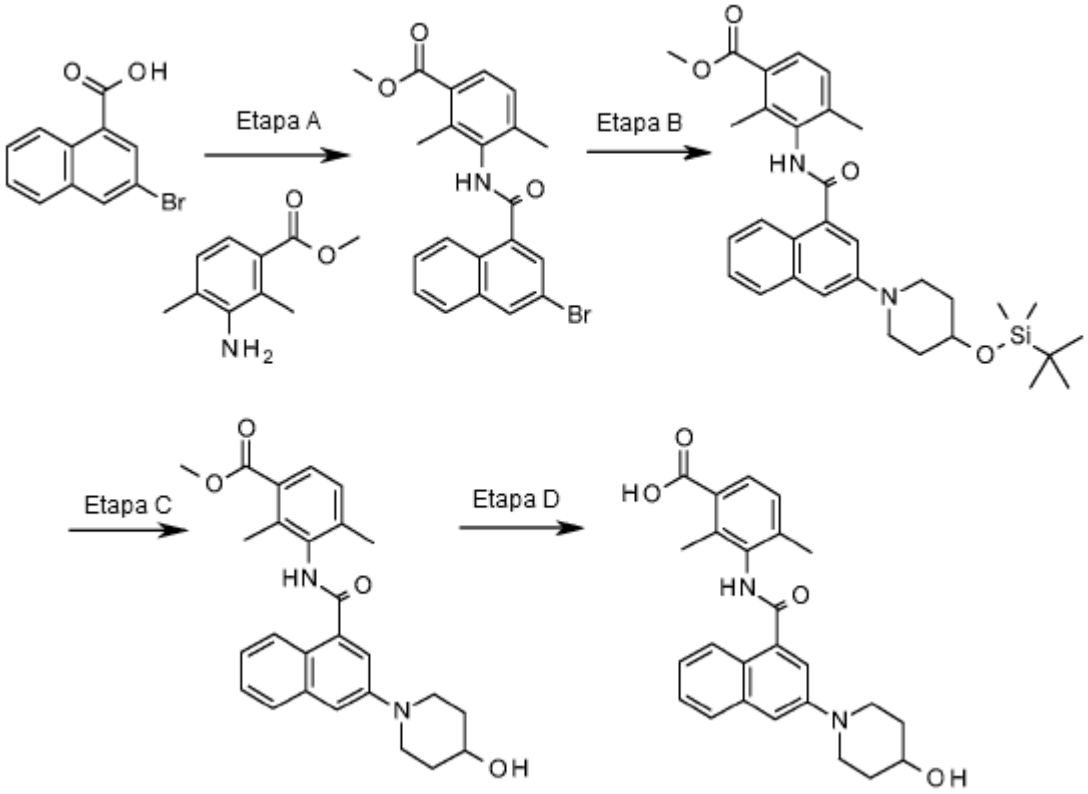
Ejemplo 19

Síntesis de ácido 3-[[2-(4-hidroxi-1-piperidil)quinolin-4-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



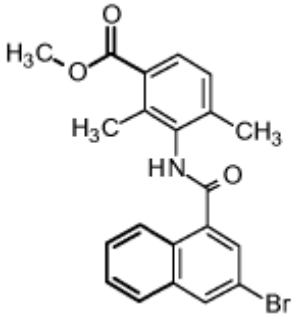
Esquema 23, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (2,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)quinolin-4-carboxamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,10 g, 0,00023 mol) en THF:MeOH (4 ml:2 ml). Después de 5 h a 50°C, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 6 con HCl 1N acuoso, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con pentano y éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,03 g, 31%). Espectro de masas (m/z): 420,2 (M+1).

Esquema 24



Preparación 64

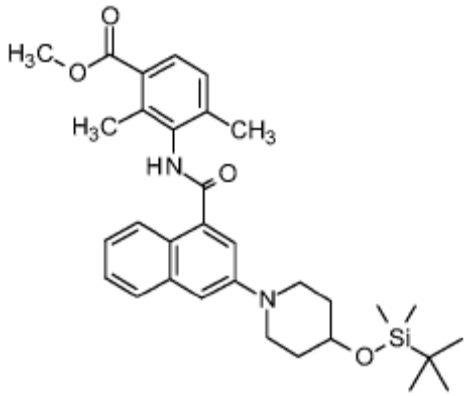
Síntesis de 3-[(3-bromonaftalen-1-carbonil)amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 24, etapa A. A una solución de ácido 3-bromo-1-naftoico (0,40 g, 1,59 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) a 0°C se añadieron 3-amino-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,26 g, 1,43 mmol, véase la Preparación 10) y trietilamina (0,78 ml, 5,38 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 2,03 ml, 3,18 mmol) mediante jeringa y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) con 5% de EtOAc en hexano como eluyente para proporcionar el producto como un sólido de color blanco (0,52 g, 79%). Espectro de masas (m/z): 412,3 (M+1).

Preparación 65

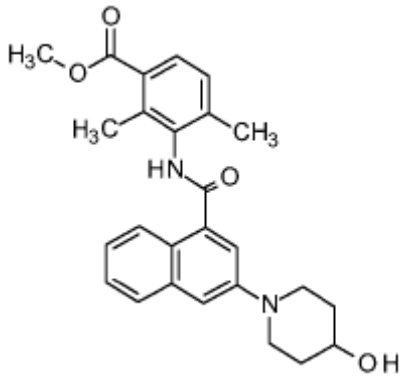
Síntesis de 34[314-Rer-butil(dimetil)silil[oxi-1-piperidilinaftalen-1-carbonil]amino)-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 24, etapa B. A una solución de 3-(3- bromo-1-naftamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,48 g, 0,0011 mol), ter-butil-dimetil-(4-piperidiloxi)silano (0,75 g, 0,0034 mol, véase la Preparación 3) y Cs_2CO_3 (1,00 g, 0,0033 mol) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,10 g, 0,00011 mol) seguido de S-Phos (0,045 g, 0,00011 mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se agitó a 80°C. Después de 16 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color negro (0,52 g, crudo). Espectro de masas (m/z): 547,5 (M+1).

Preparación 66

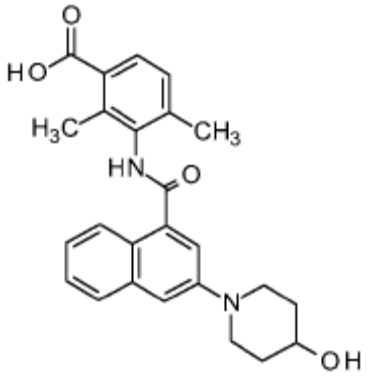
Síntesis de 3-[[3-(4-hidroxi-1-piperidil)naftalen-1-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 24, etapa C. A una solución de 3-[[3-[4-(ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]naftalen-1-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,30 g, 0,54 mmol) en THF (8,0 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (0,35 g, 1,60 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,10 g, 55%). Espectro de masas (m/z): 433,0 (M+1).

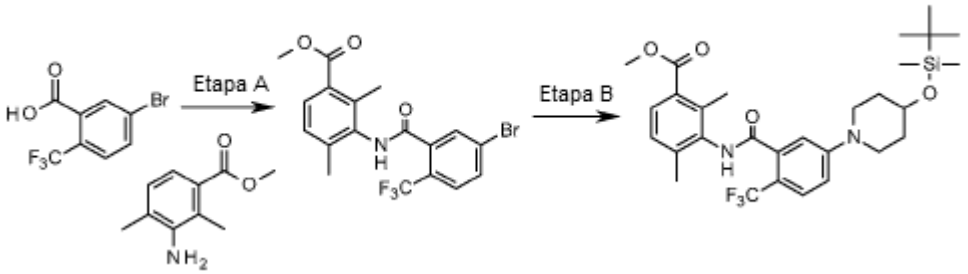
Ejemplo 20

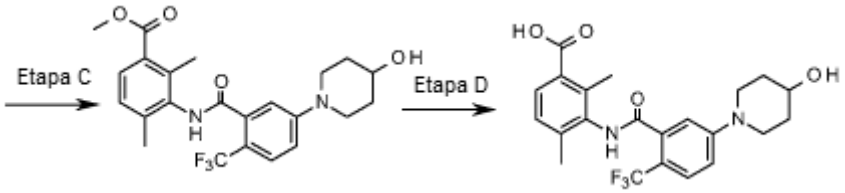
Síntesis de ácido 3-[[3-(4-hidroxi-1-piperidil)naftalen-1-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



Esquema 24, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (3,00 ml) se añadió a una solución agitada de 3-(3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-naftamido)-2,4-dimetilbenzoato de metilo (0,10 g, 0,23 mmol) en THF:MeOH (3 ml:1 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1N acuoso y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,028 g, 29%). Espectro de masas (m/z): 419,2 (M+1).

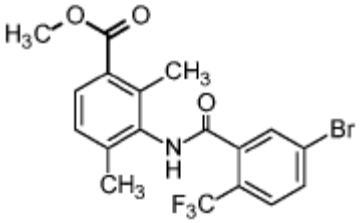
Esquema 25





Preparación 67

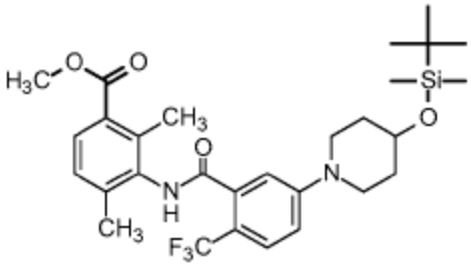
Síntesis de 3-[[5-bromo-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 25, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)benzoico (1,0 g, 3,53 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a temperatura ambiente se añadieron 3-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,44 g, 2,47 mmol, véase la Preparación 12) y trimetilamina (1,0 ml, 7,06 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 5,6 ml, 8,83 mmol) mediante jeringa. Después de 14 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 20% de acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,6 g, 39%).

Preparación 68

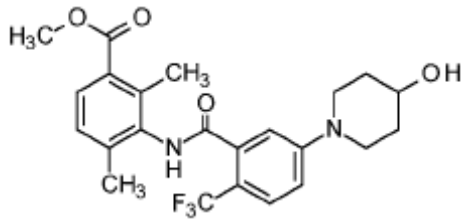
Síntesis de 3-[[5-[4-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 25, etapa B. A una solución de 3-[[5-bromo-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,20 g, 0,46 mmol), ter-butildimetil-(3-piperidilmetoxi)silano (0,11 g, 0,50 mmol, véase la Preparación 3) y Cs_2CO_3 (0,45 g, 1,39 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (43 mg, 0,046 mmol) seguido de S-Phos (19,3 mg, 0,046m mol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 110°C. Después de 12 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™, y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) usando 30% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un semi-sólido de color marrón (180 mg, 68%). Espectro de masas (m/z): 565,2 (M+1).

Preparación 69

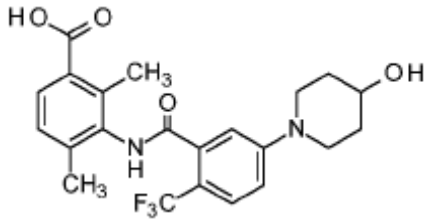
Síntesis de 3-[[5-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 25, etapa C. A una solución de 3-[[5-[4-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]-2(trifluorometil)benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (180 mg, 0,32 mmol) en THF (10,0 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (2,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 8 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (alúmina neutral) sobre un gradiente usando 100% de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,11 g, 76%). Espectro de masas (m/z): 451,2 (M+1).

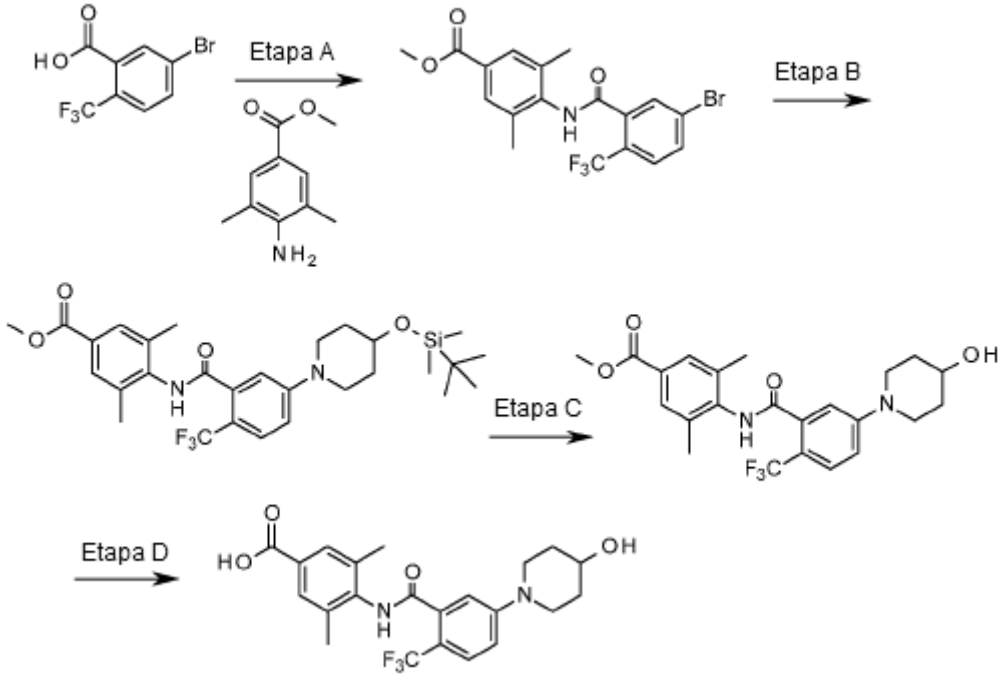
Ejemplo 21

Síntesis de ácido 3-[[5-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-2,4-dimetil-benzoico.



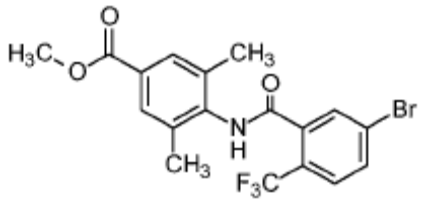
Esquema 25, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (2 ml) se añadió a una solución agitada de 3-[[6-[3-(hidroximetil)-1-piperidil]-3-metil-piridin-2-carbonil]amino]-2,4-dimetil-benzoato de metilo (0,11 g, 0,24 mmol) en THF (8 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con HCl 1N, y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con pentano y éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (95 mg, 89%). Espectro de masas (m/z): 437,2 (M+1).

Esquema 26



Preparación 70

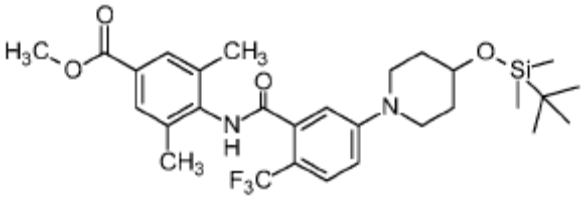
Síntesis de 4-[[5-bromo-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 26, etapa A. A una solución de ácido 5-bromo-2-(trifluorometil)benzoico (1,00 g, 0. 00371 mol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a temperatura ambiente se añadieron 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de metilo (0,46 g, 0,00260 mol, véase la Preparación 12) y trietilamina (1,10 ml, 0,00743 mol). Después de agitar la mezcla de reacción durante 10 minutos, se añadió anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (solución al 50% en acetato de etilo, 6,00 ml, 0,00929 mol) mediante jeringa y se agitó a temperatura ambiente. Después de 14 horas, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice) con 10-15% de EtOAc para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,45 g, 27,67%). Espectro de masas (m/z): 430,0 (M+1).

Preparación 71

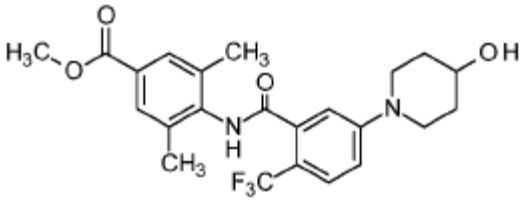
Síntesis de 4-[[5-[4-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.



Esquema 26, etapa B. A una solución de 4-([5-bromo-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,10 g, 232,44 µmol), ter-butildimetil-(4-piperidiloxi)silano (55,08 mg, 255,68 µmol, véase la Preparación 3) y Cs_2CO_3 (227,2 mg, 697,32 µmol) en 1,4-dioxano (2,5 ml) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (21,28 mg, 23,24 µmol) seguido de 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (S-Phos) (9,54 mg, 23,24 µmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 120°C. Después de 8 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía flash (alúmina neutral) usando 15% - 85% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (0,10 g, 80%). Espectro de masas (m/z): 565,4 (M+1).

Preparación 72

Síntesis de 4-[[5-(4-hidroxi-1-piperidil)-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo.

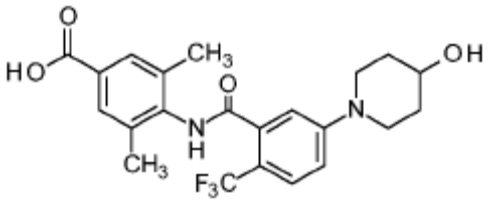


Esquema 26, etapa C. A una solución de 4-[[5-[4-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (0,10 g, 177,08 µmoles) en THF (4 ml) se añadió Bu_4NF 1,0 M en THF (1,0 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash (gel de sílice) sobre un gradiente usando 40 - 60% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,06 g, 81,5%). Espectro de masas (m/z): 451,2 (M+1).

Ejemplo 22

Síntesis de ácido 4-[[5-(4-hidroxi-1-piperidil)-2- (trifluorometil)benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoico.



Esquema 26, etapa D. Una solución de NaOH 2N acuoso (1,5,00 ml) se añadió a una solución agitada de 4-[[5-[4-[ter-butil(dimetil)silil]oxi-1-piperidil]-2-(trifluorometil)benzoil]amino]-3,5-dimetil-benzoato de metilo (60,0 mg, 133,20 µmoles) en THF:MeOH (5 ml:0,5 ml). Después de 12 h a temperatura ambiente, el disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua, se acidificó a pH 4 con ácido cítrico acuoso, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró con pentano y éter dietílico y se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blancuzco (0,04 g, 60%). Espectro de masas (m/z): 437,2 (M+1).

Unión *in vitro* a EP1, EP2, EP3 y EP4 humano

Se prepararon membranas de hEP1 y hEP4 a partir de células HEK293 recombinantes que expresan establemente los receptores humanos EP1 (Número de acceso Genbank AY275470) o EP4 (Número de acceso Genbank AY429109). Se prepararon membranas de hEP2 y hEP3 a partir de células HEK293 transfectadas temporalmente con los plásmidos del receptor EP2 (Número de acceso Genbank AY275471) o EP3 (isoforma VI: Número de acceso Genbank AY429108). Los sedimentos celulares congelados se homogenizaron en tampón de homogenización usando un homogenizador de Teflón/vidrio. La proteína de la membrana se repartió en alícuotas y se congeló rápidamente en hielo seco antes del almacenamiento a -80°C. El tampón de homogenización contenía Tris-HCl 10 mM, pH 7,4, sacarosa 250 mM, EDTA 1 mM, indometacina 0,3 mM y más Complete™, con EDTA, obtenido de Roche Molecular Biochemicals (Número de Catálogo 1 697 498).

Los valores Kd para la unión de [3H]-PGE_2 a cada receptor se determinaron mediante estudios de unión de saturación o competición homóloga. Los compuestos se ensayaron en un formato de 96 pocillo usando una serie de dilución de tres veces para generar una curva de 10 puntos. El compuesto diluido se incubó con 20 µg/pocillo de EP1, 10 µg/pocillo de EP2, 1 µg/pocillo de EP3 o de 10 a 20 µg/pocillo de membrana EP4 durante 90 minutos a 25ºC en presencia de 0,3 a 0,5 nM [^{3}H]-PGE2 (PerkinElmer, de 118 a 180 Ci/mmol). La reacción de unión se realizó en 200 µl de tampón MES (MES 10 mM pH 6,0 con KOH, $MgCl_2$ 10 mM y EDTA 1 mM) usando placas de pocillos profundos de 96 pocillos de poliestireno de 0,5 ml. La unión no específica se calculó comparando la unión en presencia y en ausencia de 2 µM de PGE_2. Las membranas se recopilaron mediante filtración (cosechador TomTek), se lavaron 4 veces con tampón frío (MES 10 mM pH 6,0 con KOH, $MgCl_2$ 10 mM), se secaron en un horno a 60°C, y la radioactividad se cuantificó como conteos por minuto (CPM) usando un detector TopCount. El porcentaje específico de unión se calculó como el porcentaje de unión en ausencia de cualquier inhibidor, corregido para la unión en presencia de 2 uM de PGE_2. Los datos se analizaron usando una ecuación logística no lineal de 4 parámetros (ABase Equation 205) tal como se muestra: y = (A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))) en la que y = % de inhibición específica, A = parte inferior de la curva; B = parte superior de la curva; C = IC_{50} relativo = concentración que causa el 50% de inhibición en base al intervalo de los datos desde la parte superior a la parte inferior; D = Inclinación Pendiente = pendiente de la curva. K_i conversión de Valores IC_{50} ($K_i = IC_{50}/(1 + [Lj]/K_d)$ en la que [L] es la concentración de ligando). Los compuestos de los Ejemplos 1-22 en la presente memoria son ensayados esencialmente tal como se ha descrito anteriormente y presentan un valor K_i para hEP4 menor de aproximadamente 2 µM.

Tabla 2: Unión *in vitro* del Ejemplo 1 a EP1, EP2, EP3 y EP4 humanos

Compuesto de ensayo	hEP1, Ki (nM)	hEP2, Ki (nM)	hEP3, Ki (nM)	hEP4, Ki (nM)
Ejemplo 1	>17500 (n=1)	>18900 (n=1)	>14000 (n=1)	76 ± 47 (n=7)

Siguiendo los procedimientos esencialmente tal como se descrito anteriormente, los datos en la Tabla 2 demuestran que el compuesto del Ejemplo 1 se une a hEP4 a bajas concentraciones nanomolares. Los datos en la Tabla 2 demuestran también que el compuesto del Ejemplo 1 se une a hEP4 más fuertemente que a hEP1, hEP2 y hEP3, indicando selectividad para el receptor hEP4.

Actividad antagonista funcional de EP4 humano *in vitro*

Se condujeron ensayos en células HEK293 recombinantes que expresan establemente el receptor EP4 humano. Las líneas de células se mantuvieron mediante cultivo en DMEM con alta glucosa y clorhidrato de piridoxina (Invitrogen) suplementadas con 10% de suero bovino fetal (FBS), piruvato de sodio 1 mM, HEPES 10 mM, 500 µg/ml de geneticina y L-glutamina 2 mM. Los cultivos confluentes se cultivaron a 37°C en una atmósfera que contenía 5% de CO_2. Las células se recogieron usando 2,5% de Tripsina-EDTA, suspendidas en medio congelado (FBS con 6% de DMSO) a 10^7 células/ml y las alícuotas se almacenaron en nitrógeno líquido. Justo antes del ensayo, las células se descongelaron en DMEM, se centrifugaron y se suspendieron de nuevo en tampón cAMP.

La inhibición de la producción de cAMP estimulada con PGE_2 por antagonistas de EP4 se midió usando HTRF; (Nº catálogo Cisbio 62AM4PEB). Una alícuota equivalente a 4.000 células se incubó con 50 µl de tampón de ensayo cAMP que contenía EC_{80} de PGE_2 (0,188 nM de PGE_2 de Sigma, Nº de catálogo P5640-10mg) y antagonistas a temperatura ambiente durante 20 minutos. El tampón de ensayo cAMP contenía 500 ml de HBSS (solución de sal balanceada de Hank), 0,1% de BSA, HEPES 20 mM y IBMX 200 µM (Sigma 15879). CJ-042794 (ácido 4-{(1S)-1-[({5-cloro-2-[(4-fluorofenil)oxi]fenil}carbonil)amino]etil}benzoico) sirvió como un control positivo. Para medir los niveles de cAMP, el conjugado cAMP-d2 y el conjugado anti-cAMP-criptato en tampón de tisis se incubaron con las células tratadas a temperatura ambiente durante 1 hora. La señal HTRF se detectó usando un lector de placa EnVision® (Perkin-Elmer) para calcular la relación de fluorescencia a 665 nm a fluorescencia a 620 nm. Los datos brutos se convirtieron a cantidad de cAMP (pmol/pocillo) usando una curva estándar de cAMP generada para cada experimento. Los datos se analizaron usando una ecuación logística no lineal de 4-parámetros (ABase Equation 205) tal como se muestra: y = (A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))) en la que, y = % de inhibición específica, A = parte inferior de la curva, B = parte superior de la curva, C = IC_{50} Relativa = concentración que causa el 50% de inhibición en base al intervalo de los datos desde la parte superior hasta la parte inferior, D = Inclinación Pendiente = pendiente de la curva.

Siguiendo los procedimientos esencialmente tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un IC_{50} de 5,6 ± 2,8 nM (n=8) medido en EP4 humano. Esto demuestra que el compuesto del Ejemplo 1 es un antagonista potente de EP4 humano *in vitro*.

Actividad antagonista funcional de EP4 de rata *in vitro*

Se clonó ADNc EP4 de rata (Nº de acceso Genbank NM_03276) en el vector pcDNA 3,1 y posteriormente se transfectó en células HEK293 para expresión del receptor. El clon estable EP4 de rata se escaló y, a continuación, se congeló como un blnco celular para selección de futuros compuestos. Para ensayar los compuestos antagonistas de EP4 en células rEP4, las células congeladas se descongelaron y, a continuación, las células se suspendieron de nuevo en tampón de ensayo cAMP. El tampón cAMP se elabora mediante HBSS sin Rojo de Fenol (Hyclone, SH30268) suplementado con HEPES 20 mM (Hyclone, SH30237), 0,1% de BSA (Gibco, 15260) y 125 µM de IBMX (Sigma, I5879). Las células se colocaron en placas negras de poliestireno de fondo plano de media área de 96 pocillos (Costar 3694). Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO para dar curvas de respuesta de concentración de 10 puntos. A continuación, los compuestos diluidos se añadieron en tampón de ensayo cAMP que contenía PGE_2 (Cayman 14010, en una concentración predeterminada para producir un EC_{80}) a una relación de DMSO/tampón a 1/100. Las células se trataron con compuestos en presencia de PGE_2 (concentración EC_{80}) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los niveles de cAMP generados a partir de las células se cuantificaron mediante un kit de ensayo HTRF cAMP (Cisbio 62AM4PEC). Las placas se leyeron en un lector de placa EnVision usando el protocolo HTRF optimizado (PerkinElmer). Los IC_{50} se calcularon usando un ajuste de curva de respuesta de dosis sigmoidal, de regresión no lineal, Graphpad Prism (v. 4).

Siguiendo los procedimientos esencialmente tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor IC_{50} de 12 nM medido en EP4 de rata. Esto demuestra que el compuesto del Ejemplo 1 es un antagonista potente de EP4 de rata *in vitro*.

Actividad antagonista *in vitro* en sangre completa humana

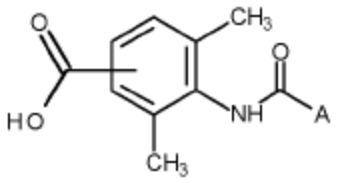
Se cree que los efectos inhibidores de PGE_2 sobre la producción de TNFα inducida por LPS a partir de macrófagos/monocitos son mediados por receptores de EP4. (Véase Murase, A., et al., Life Sciences, 82:226-232 (2008)). La capacidad del compuesto del Ejemplo 1 para invertir el efecto inhibidor de PGE_2 sobre la producción de TNFα inducida por LPS en sangre completa humana es un indicio de la actividad funcional.

La sangre se recolectó a partir de donantes voluntarios normales en tubos vacutainer de heparina de sodio. Los donantes no tomaron NSAIDs o celecoxib dentro de 48 horas o glucocorticoides dentro de las dos semanas de la donación. Todos los tubos/donantes se combinaron en tubos centrífugos cónicos Falcon de 50 ml y 98 µl/pocillo se distribuyeron en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos (Falcon 3072). Los compuestos se diluyeron en DMSO a 100 X final y 1 µl/pocillo por triplicado se añadió a la sangre para proporcionar curvas de respuesta de concentración de 7 puntos. La sangre es tratada previamente con los compuestos a 37°C, en una atmósfera humidificada con CO_2 al 5%, durante 30 minutos, después de lo cual 1 µl/pocillo de una solución de 1 mg/ml de lipopolisacárido (LPS) (Sigma 0111:B4) en 0,2 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA)/PBS +/- PGE_2 1 mM (Cayman 14010) se añadió para dar una concentración final de LPS de 10 µg /ml +/- PGE_2 10 nM. Las placas son incubadas durante 20-24 horas a 37°C en una atmósfera humidificada de CO_2 al 5%. Las placas se centrifugaron a 1.800 x g, 10 minutos a 22°C, en una centrífuga Eppendorf 5810R. El plasma se retiró de la capa celular y se transfectó a placas de polipropileno de fondo en v. Los niveles de TNFα en 2 µl de plasma se cuantificaron mediante un inmunoensayo enzimático disponible comercialmente (R&D Systems DY210), usando placas Immulon 4 HBX (Thermo 3855) y sustrato de 3,3',5,5' tetrametilbifenil-4,4'-diamina (KPL 50-76-03). Las placas se leyeron a A_{450}-A_{650} en un lector de placa (Molecular Devices Versamax) usando el software SOFTmaxPRO (v.4,3,1). Los valores IC_{50} se calcularon usando un ajuste de curva de respuesta de dosis sigmoidal, de regresión no lineal, Graphpad Prism (v. 4). Los resultados se expresan como la media geométrica ± desviación estándar; n = número de determinaciones independientes.

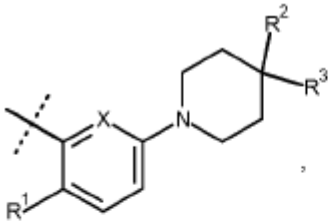
Siguiendo los procedimientos esencialmente tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto del Ejemplo 1 tiene un valor IC_{50} de 123 ± 81 nM (n=8) medido en EP4 humano. Esto demuestra que el compuesto del Ejemplo 1 es un antagonista de EP4 potente en el ensayo de inducción de TNFα en sangre humana.

REIVINDICACIONES

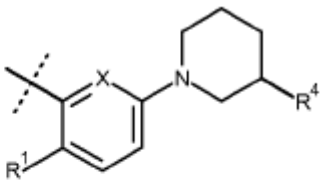
1. Un compuesto de fórmula:



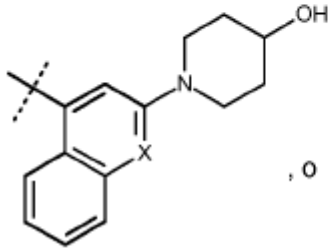
en la que A es:



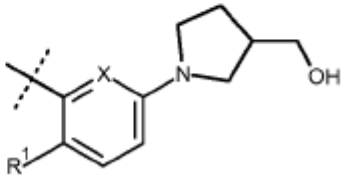
,



,



, o



;

R^1 es CH_3, CF_3 o F;

R^2 es H, CH_3 o F;

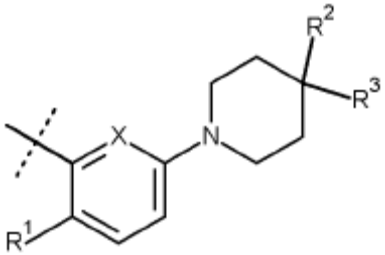
R^3 es CH_3, OCH_3, OH, F;

R^4 es OH o CH_2OH; y

X es CH o N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto o sal según la reivindicación 1 en la que A es:

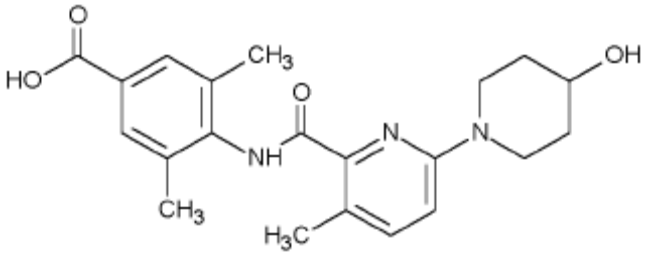


3. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^1 es CH_3.

4. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es N.

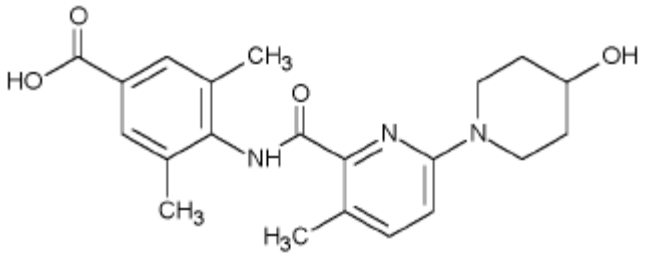
5. Compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^2 es H y R^3 es OH.

6. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, que es:



8. Compuesto hidratado según la reivindicación 7.

9. Compuesto hidratado según la reivindicación 8, **caracterizado por** un pico sustancial en el espectro de difracción de rayos X, obtenido a partir de un difractómetro de rayos x en polvo equipado con una fuente CuKa (λ = 1,54060 Å), en el ángulo de difracción 2-theta, de 9,0°, en combinación con dos o más picos en el ángulo de difracción 2-theta seleccionado de entre el grupo que consiste en 5,8°, 8,5°, 9,8°, 11,6°, 11,8°, 17,5 y 24,2°.

10. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 a 9, para uso en terapia.

11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de la osteoartritis.

12. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

13. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento del dolor asociado con la osteoartritis o la artritis reumatoide.

14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 a 9 en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.