

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 806**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01) A61P 41/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01) A61P 13/08	(2006.01)
A61K 31/513	(2006.01) A61P 21/00	(2006.01)
A61K 31/517	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01)	
A61P 1/16	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/CN2014/094424**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15090232**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14870954 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3083584**

54 Título: **Derivados heterocíclicos nitrogenados y su aplicación en el tratamiento de la fibrosis tisular**

30 Prioridad:

19.12.2013 CN 201310713840
21.03.2014 CN 201410109513

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2018

73 Titular/es:

UNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD. (100.0%)
Northern Industrial Area Songshan Lake
Dongguan, Guangdong 523000, CN

72 Inventor/es:

ZHANG, JIANCUN;
WANG, XIAOJUN;
ZHANG, YINGJUN;
LIN, RUNFENG;
YU, YI;
CHEN, LIANG y
LIN, JIHUA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 663 806 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos nitrogenados y su aplicación en el tratamiento de la fibrosis tisular

5 **Campo**

La presente invención se refiere al campo de la medicina.

10 En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados, sus combinaciones, sus métodos de preparación y el uso de estos compuestos como fármacos, especialmente para el tratamiento y la prevención de la fibrosis tisular.

Antecedentes

15 La fibrosis ligera de un órgano o un tejido se denomina fibrosis, la fibrosis grave puede provocar daño en los tejidos que puede desembocar en cicatrización de los órganos. La fibrosis tisular no se produce únicamente en los pulmones y el hígado, sino en todos los órganos y sistemas del cuerpo humano. Una serie de factores (tales como inflamación, respuesta inmunitaria, envenenamiento, isquemia, cambios hemodinámicos y similares) provocan daños en las células parenquimales. Esto ocasiona inflamación, deformación y necrosis en las células parenquimales y
20 activa a los macrófagos correspondientes para que liberen citocinas y factores de crecimiento, que a su vez activan a la matriz extracelular (ME) en reposo para que produzca células y después estas células se transforman en miofibroblastos. Los miofibroblastos proliferan y secretan citocinas que actúan sobre los macrófagos por vía paracrina. Los miofibroblastos pueden sintetizar gran cantidad de colágeno de la ME. Simultáneamente, se reduce la degradación de la ME, lo que provoca fibrosis orgánica y tisular. Por lo tanto, la aparición y el desarrollo de fibrosis orgánica y tisular es el resultado de las interacciones entre múltiples factores, tales como células, citocinas y la ME. Las células producidas por la ME son importantes para la formación de fibrosis orgánica o tisular. Por lo tanto, una de las dianas farmacológicas para el tratamiento de la fibrosis orgánica y tisular es las células producidas por la ME. El objetivo terapéutico puede lograrse inhibiendo la proliferación, y activación celular e induciendo la apoptosis celular.

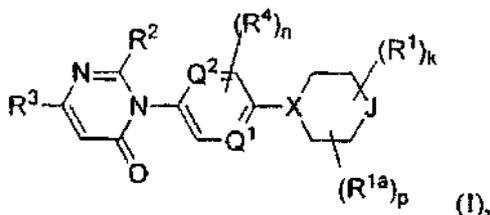
30 Debido a que cada órgano o tejido tiene funciones y morfologías diferentes, así como diferentes células que los componen, las diversas fibrosis orgánicas o tisulares tienen rasgos comunes e individuales en cuanto a su patogénesis. Las células pueden producirse en la ME, mientras que las células de Ito se producen en el hígado, las células glomerulares mesangiales se producen en los glomérulos, los fibroblastos intersticiales se producen en el intersticio renal, los fibroblastos pulmonares se producen en el pulmón, los fibroblastos cardíacos se producen en el corazón y las células mesoteliales peritoneales se producen en el peritoneo. Por lo tanto, existen ciertas diferencias en la patogénesis y las dianas terapéuticas en las diferentes fibrosis orgánicas o tisulares.

40 En la patente EP1138329A se divulgó un fármaco antifibrótico denominado pifrenidona (PFD, 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona). Los experimentos han demostrado que la PFD puede prevenir la acumulación de ME y en experimentos con animales de fibrosis renal y fibrosis pulmonar y en ensayos clínicos con pacientes, incluso revertirla.

Sumario

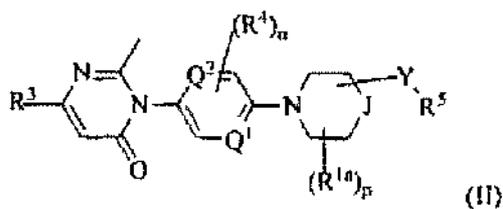
45 En el presente documento se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas novedosas que pueden ser más eficaces para tratar la fibrosis tisular en seres humanos o en animales. En los compuestos de la presente invención, en comparación con la pifrenidona, no existe la estructura de la piridona, no se produce la doble agregación de la piridona y no existe riesgo de fototoxicidad.

50 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I) como se muestra a continuación o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



55 en donde, cada uno de Q¹ y Q² es independientemente N o CH;
 X es N o CH;
 J es -O-, -C(=S)-, -(CH₂)_m-O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_iN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)- o -(CH₂)_m-;

- cada R^1 es independientemente $-Y-R^5$, en donde cada Y es independientemente $-O-$, $-C(=S)-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(=O)_t-$, $-(CH_2)_m-N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-S(=O)_tN(R^6)-$, $-CH=CH-$, $-N(R^6)C(=O)-$ o $-(CH_2)_m-$;
 cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquenilo, alquinilo, nitro, mercapto, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, alquil-O-C(=O)-, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, haloalcoxi o cicloalquilalquilo;
 cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, haloalcoxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
 cada R^4 es independientemente H, hidroxilo, carboxilo, amino, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, mercapto, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
 cada R^5 es independientemente heterobisicililo puenteado, bisicililo puenteado, bisicililo condensado, heterobisicililo condensado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;
 cada R^6 es H,
 cada t es independientemente 0, 1 o 2;
 cada m es independientemente 1, 2, 3 o 4;
 cada uno de n y p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y
 k es 1, 2, 3 o 4;
 en donde cada uno de $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-S(=O)_tN(R^6)-$, $-CH=CH-$, $-N(R^6)C(=O)-$, $-(CH_2)_m-$, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, alquil-O-C(=O)-, arilo, ariloxi, heteroariloxi, haloalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterobisicililo puenteado, bisicililo puenteado, bisicililo condensado, heterobisicililo condensado, alquilamino y alquiltio está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi y haloalcoxi.
- 30 En algunas realizaciones,
 cada R^5 es independientemente heterobisicililo C_{5-12} puenteado, bisicililo C_{5-12} puenteado, bisicililo C_{5-12} condensado, heterobisicililo C_{5-12} condensado, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo C_{1-9} , heteroarilalquilo C_{1-9} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{2-10} , heterocicilalquilo C_{2-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquilalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} ; y
 cada R^6 es H, en donde cada uno de $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-N(R^6)-$, $-N(R^6)-$, $-S(=O)_tN(R^6)-$, $-CH=CH-$, $-N(R^6)C(=O)-$, $-(CH_2)_m-$, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , heterobisicililo C_{5-12} puenteado, bisicililo C_{5-12} puenteado, bisicililo C_{5-12} condensado, heterobisicililo C_{5-12} condensado, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo C_{1-9} , heteroarilalquilo C_{1-9} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{2-10} , heterocicilalquilo C_{2-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} y alquiltio C_{1-4} está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquilo C_{1-4} -O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , mercapto, alquiltio C_{1-4} , arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , heteroariloxi C_{1-9} y haloalcoxi C_{1-4} .
- En otras realizaciones,
 cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , nitro, mercapto, hidroxialcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} -O-C(=O)-, arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo C_{1-9} , heteroarilalquilo C_{1-9} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{2-10} , heterocicilalquilo C_{2-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroariloxi C_{1-9} , haloalcoxi C_{1-4} o cicloalquilalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} ;
 cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxilo, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , aminoalcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo C_{1-9} , heteroarilalquilo C_{1-9} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{2-10} , heterocicilalquilo C_{2-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroariloxi C_{1-9} , haloalcoxi C_{1-4} o cicloalquilalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} ;
 cada R^4 es independientemente H, hidroxilo, carboxilo, amino, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, mercapto, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilamino C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-4} , heteroarilo C_{1-9} , heteroarilalquilo C_{1-9} -alquilo C_{1-4} , heterociclilo C_{2-10} , heterocicilalquilo C_{2-10} -alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-10} o cicloalquilalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-4} .
- En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos que tienen la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



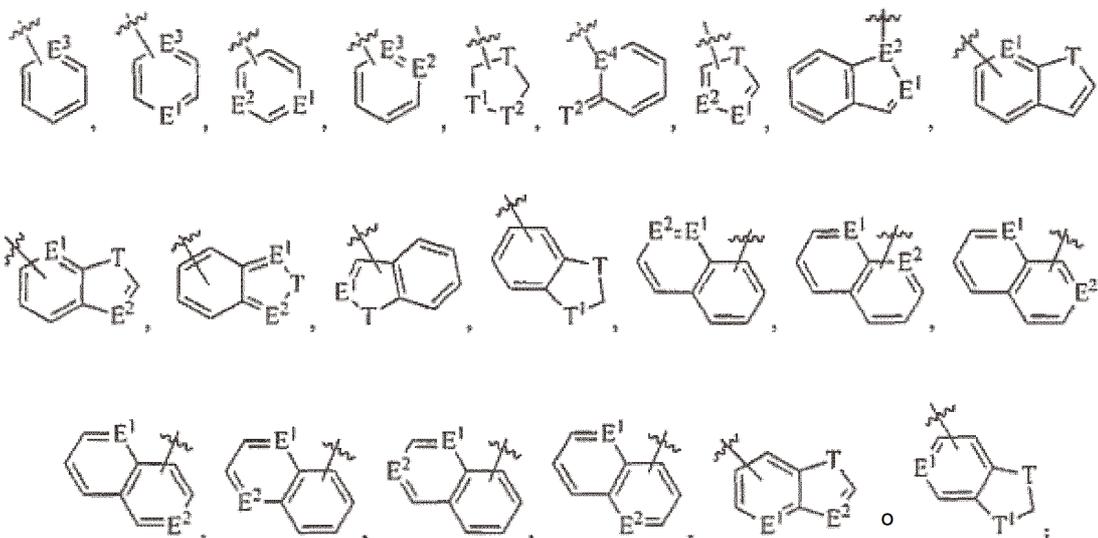
en donde, cada uno de Q¹ y Q² es independientemente N o CH; J es -O- o -(CH₂)_m; e Y es -O-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)- o -(CH₂)_m-; en donde, cada R⁵, R³, R⁴, n, m, R⁶, R^{1a} y p es como se define en el presente documento.

5

En otras realizaciones,

cada Y es independientemente -O-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)- o -(CH₂)_m-;

cada R⁵ es independientemente



10

en donde, cada E¹, E², E³ y E⁴ es independientemente N o CR⁷; cada T, T¹ y T² es independientemente -NR⁸-, -O-, -S- o -CR⁷R^{7a}-; cada R⁷ y R^{7a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ o haloalcoxi C₁₋₄; en donde, cada R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ y haloalcoxi C₁₋₄; cada R⁶ es H, cada R⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉; y m es como se define en el presente documento.

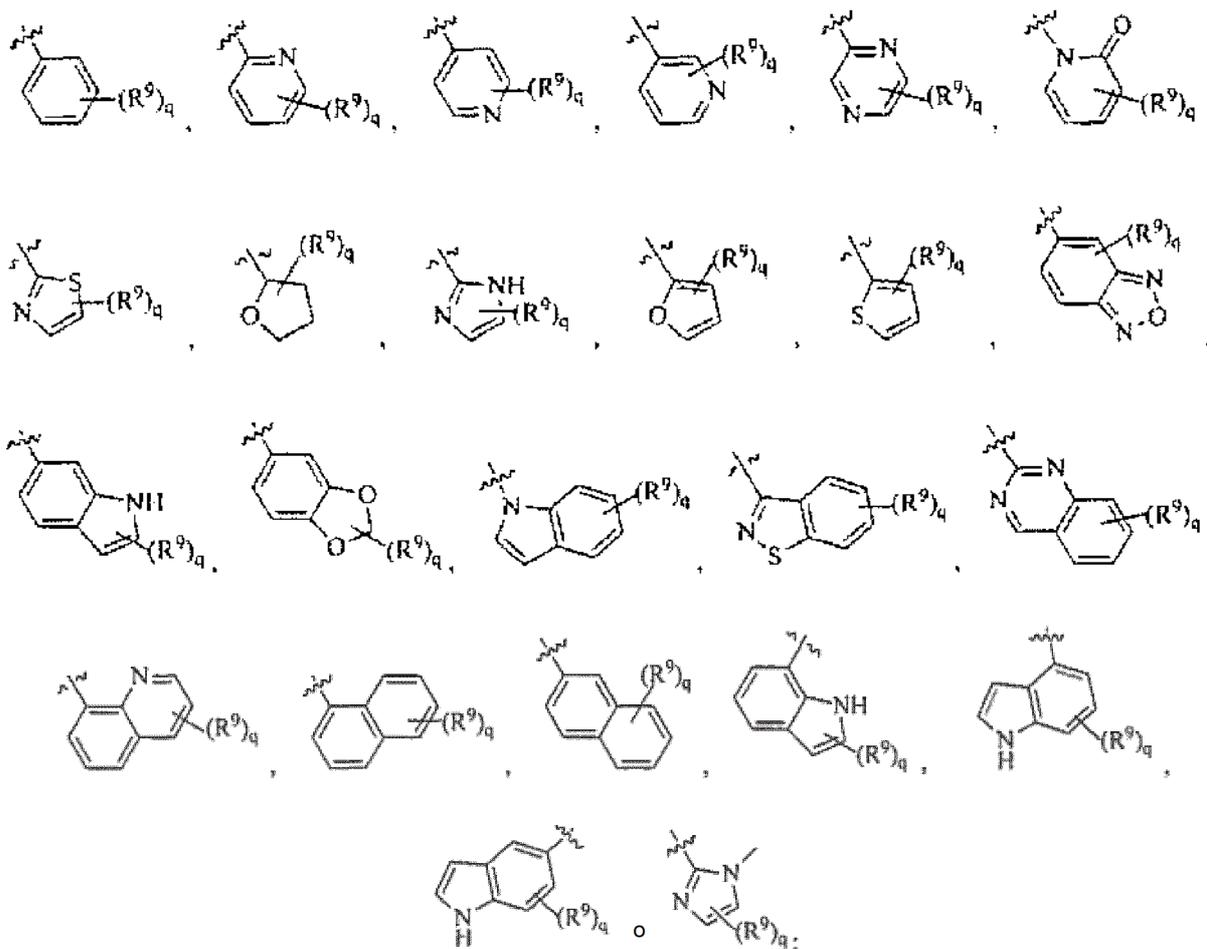
15

20

En otras realizaciones,

cada R⁵ es independientemente

25



5 en donde, cada R^9 es independientemente H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil C_{1-4} -O-C(=O)-, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , ciano, nitro, amino, alquilamino C_{1-4} , mercapto, alquiltio C_{1-4} , arilo C_{6-10} , ariloxi C_{6-10} , heteroarilo C_{1-9} , heteroariloxi C_{1-9} o haloalquiloxi C_{1-4} ; y cada q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

10 En otras realizaciones, cada R^9 es independientemente H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, propil-O-C(=O)-, butil-O-C(=O)-, *terc*-butil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, isopropilo, etenilo, 3-propenilo, propenilo, alquinilo C_{2-4} , metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-fluoroetilo, ciano, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, mercapto, metiltio, etiltio, propiltio, arilo C_{6-10} , fenoxi, heteroarilo C_{1-9} , heteroariloxi C_{1-9} , trifluoroetoxi o trifluorometoxi.

En otras realizaciones, cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1-fluorometilo, 1-cloroetilo, metoxi, propoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , nitro, mercapto, hidroxialcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -O-C(=O)- o fenilo;

20 cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxilo, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-cloroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalcoxi C_{1-4} , trifluorometoxi, 1-cloroetoxi, fenilo o fenil-alquilo C_{1-4} ; y

25 cada R^4 es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxilo, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-cloroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialcoxi C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , aminoalcoxi C_{1-4} , trifluorometoxi, 1-cloroetoxi, fenilo o fenil-alquilo C_{1-4} .

30 En un aspecto, el presente documento proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgado en el presente documento o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, óxido de nitrógeno, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente, un soporte, excipiente, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. En un aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto o de la composición farmacéutica de

fórmula (I) o de fórmula (II) divulgado en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

5 En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

10 En un aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto o de la composición farmacéutica de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgado en el presente documento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

15 En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

20 En un aspecto, el presente documento proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición farmacéutica.

25 En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

30 En un aspecto, el presente documento proporciona compuestos para su uso en métodos para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento a un paciente.

35 En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

40 En otro aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

45 En un aspecto, el presente documento proporciona compuestos para su uso en métodos para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica, que comprenden administrar una cantidad eficaz farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado en el presente documento a un paciente.

50 En otro aspecto, el presente documento proporciona el uso de la composición farmacéutica de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

55 En otro aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto o de la composición farmacéutica de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgado en el presente documento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica en un ser humano o un animal, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de

(a) el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento a un paciente.

60 En otro aspecto, lo proporcionado en el presente documento incluye métodos para preparar, métodos para separar y métodos para purificar los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II).

Lo anterior únicamente resume algunos aspectos divulgados en el presente documento y no pretende tener un carácter limitante. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen en más detalle a continuación.

65

Descripción detallada**DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA GENERAL**

5 A continuación se hará referencia en detalle a determinadas realizaciones divulgadas en el presente documento, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas que las acompañan. Se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalencias que pueden incluirse dentro del alcance divulgado en el presente documento como se define por las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, que podrían utilizarse en la práctica divulgada en el presente documento. Lo descrito en el presente documento no se limita en modo alguno a los métodos y materiales. En caso de que una o más de las referencias bibliográficas, patentes y materiales similares incorporados difieran o contradigan a la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas o similares, prevalecerá la presente solicitud.

15 Tal como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deberán aplicarse a menos que se indique otra cosa. Para los fines divulgados en el presente documento, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS y el Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. 1994. Además, los principios generales de la química orgánica están descritos en Sorrell *et al.*, "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito: 1999 y Smith *et al.*, "March's Advanced Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York: 2007.

Tal como se describe en el presente documento, los compuestos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados anteriormente o como se ejemplifica por las clases, subclases y especies concretas descritas en el presente documento. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de manera intercambiable con la frase "sustituido o sin sustituir". En general, el término "sustituido", ya esté precedido o no por el término "opcionalmente", se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo. Cuando puede sustituirse más de una posición en una estructura dada con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes en cada posición. En el presente documento los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalcoxi, hidroxilo, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-S(=O)₂- sustituido con hidroxilo, carboxialcoxi y similares.

La expresión "alifático" o "grupo alifático" se refiere a una cadena de hidrocarburo sustituida o sin sustituir, de cadena lineal (es decir no ramificada) o ramificada que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos o sin sustituir, lineales o ramificados, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, hexilo, isobutilo, *s*-butilo, etenilo y similares.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 1-20 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono o 1-3 átomos de carbono, en donde el radical alquilo está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (*i*-Pr, *i*-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (*i*-Bu, *i*-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (*s*-Bu, *s*-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (*t*-Bu, *t*-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₁CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₃CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares. El término "alquilo" y el prefijo "alq-" incluyen cadenas de carbono saturadas tanto de cadena lineal como ramificada. El término "alquilenilo", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno y se ejemplifica con metileno, etileno, isopropileno y similares.

65 El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono, con al menos un sitio de

insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 carbono-carbono, en donde el radical alqueno puede estar independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento, incluyendo orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z". Algunos ejemplos no limitantes incluyen etenilo o vinilo ($-CH=CH_2$), alilo ($-CH_2CH=CH_2$), butenilo ($-CH_2CH_2CH=CH_2$) y similares.

5 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono, con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp carbono-carbono, en donde el radical alquinilo puede estar opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen etinilo ($-C\equiv CH$), propargilo ($-CH_2C\equiv CH$) y similares.

10 La expresión "hidroxialquilo" o "alquilo sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en donde el grupo alquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo y similares.

15 El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR (como en pirrolidinilo N sustituido); o $-CH_2-$ en un anillo heterocíclico que se oxida para formar $-C(=O)-$.

20 El término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I.

El término "insaturado" se refiere a un resto que tiene una o más unidades de insaturación.

25 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y similares. Y el alcoxi definido anteriormente puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes pueden ser, pero sin limitación, H, oxo ($=O$), F, Cl, Br, I, alquil-O-C($=O$)-alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalcoxi, hidroxilo, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C($=O$)- sustituido con hidroxilo, alquil-C($=O$)-, alquil-S($=O$)-, alquil-S($=O$)₂-, alquil-S($=O$)- sustituido con hidroxilo, alquil-S($=O$)₂- sustituido con hidroxilo, carboxialcoxi y similares.

30 El término "haloalquilo", "haloalqueno" o "haloalcoxi" se refiere a un grupo alquilo, grupo alqueno o grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno. Algunos ejemplos no limitantes incluyen trifluorometilo, 2-cloro-etenilo, trifluorometoxi y similares.

35 El término "hidroxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos hidroxilo, en donde el grupo alcoxi es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hidroximetoxi, hidroxietoxi, 1,2-dihidroxietoxi y similares.

40 El término "alcamino" o "alquilamino" se refiere a "N-alquilamino" y "N,N-dialquilamino", en donde los grupos amino están sustituidos independientemente con uno o dos grupos alquilo. En algunas realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino inferior que tiene uno o dos grupos alquilo de 1 a 6 átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno. En otras realizaciones, el grupo alquilamino es un grupo alquilamino inferior que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes del grupo alquilamino incluyen monoalquilamino o dialquilamino tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

45 El término "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo" o "cicloalquilo" se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente o multivalente, no aromático y que no contiene heteroátomos, que tiene de 3 a 12 átomos de carbono en forma de un anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono en forma de un anillo bicíclico o un anillo tricíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo se pueden organizar como un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6] y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo se pueden organizar como un sistema biciclo [5,6] o [6,6]. Algunos ejemplos no limitantes de grupos cicloalifáticos incluyen cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquinilo. Los ejemplos adicionales de grupos cicloalifáticos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, adamantilo y similares. Y "cicloalifático", "carbociclo", "carbociclilo" o "cicloalquilo" pueden sustituirse o no sustituirse, en donde los sustituyentes pueden ser, pero sin limitación, H, oxo ($=O$), F, Cl, Br, I, alquil-O-C($=O$)-, alquilo, alqueno, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquiloxi, hidroxilo, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C($=O$)- sustituido con hidroxilo, alquil-C($=O$)-, alquil-S($=O$)-, alquil-S($=O$)₂-, alquil-S($=O$)- sustituido con hidroxilo, alquil-S($=O$)₂- sustituido con hidroxilo, carboxialcoxi y similares.

50 El término "cicloalquiloxi" o "carbocicloxilo" se refiere a un radical cicloalquilo o un radical carbociclilo opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, el cual está conectado al resto

de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, ciclopropiloxi sustituido con hidroxil y similares.

5 El término "cicloalquilalifático" o "carbociclicilalifático" se refiere a un grupo alifático sustituido con uno o más grupos cicloalquilo o grupos carbociclico, en donde el grupo carbociclico, grupo cicloalquilo y grupo alifático son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclohexiletilo y similares.

10 El término "cicloalquilalcoxi" ("carbociclicilalcoxi") se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos cicloalquilo o grupos carbociclico, en donde el grupo carbociclico, grupo cicloalquilo y grupo alcoxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclopentiletoxi, ciclohexiletoxi, ciclohexilmetoxi, ciclopropilpropoxi y similares.

15 El término "heterociclo", "heterociclico", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usan de manera intercambiable en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente y que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero no aromático que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. Uno o más átomos en el anillo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclico",
20 "heterocicloalifático" o "heterocíclico" es un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (por ejemplo, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂ PO o PO₂, a condición de que cuando el anillo es un anillo de 3 miembros, solo hay un heteroátomo) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (por ejemplo, de 4 a 9 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O, P o S, en donde el S o el P está sustituido opcionalmente con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO o SO₂, PO o PO₂).

El heterociclico puede ser un radical carbono o un radical heteroátomo. "Heterociclico" incluye también radicales donde los radicales heterociclo están condensados con un anillo saturado, parcialmente insaturado o un anillo heterocíclico. Algunos ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirrolilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, piperidino, homopiperidinilo, epoxipropilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, 4-metoxi-piperidin-1-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-ilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, pirrolin-1-ilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidrotienilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoxolinilo, 1,2,6-tiadiazano-1-1-dioxo-2-ilo, 4-hidroxi-1,4-azafosfina-4-oxid-1-ilo, 2-hidroxi-1-(piperazin-1-il)etanon-4-ilo, 2-hidroxi-1-(5,6-dihidro-1,2,4-triazin-1(4*H*)-il)etanon-4-ilo, 5,6-dihidro-4*H*-1,2,4-oxadiazin-4-ilo, 2-hidroxi-1-(5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il)etanon-4-ilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pirimidin-6-ilo, 4,5,6,7-tetrahidroisoxazol[4,3-*c*]piridin-5-ilo, 3*H*-indolil-2-oxo-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 2-oxo-5-azabicyclo[2.2.2]octan-5-ilo, quinolinilo y *N*-piridil urea. Algunos ejemplos no limitantes de un anillo heterocíclico que además incluyen 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, un grupo heterocíclico en donde 2 átomos de carbono en el anillo están sustituidos con restos oxo (=O), son pirimidindionilo y 2-oxo-piridinilo. El grupo heterocíclico del presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes pueden ser, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquiloxi, hidroxil, heterociclico, carboxil, alcoxi sustituido con hidroxil, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxil, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquilo-S(O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxil, alquil-S(=O)₂- sustituido con hidroxil, carboxialcoxi y similares.

50 El término "heterociclicilalquilo" se refiere a un radical alquilo heterocíclico sustituido. El término "heterociclicilalcoxi" se refiere a un radical alcoxi heterocíclico sustituido en donde el átomo de oxígeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula. El término "heterociclicilalquilamino" se refiere a un radical alquilamino heterocíclico sustituido en donde el átomo de nitrógeno sirve como el punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes de heterociclico, alquilo, alcoxi y alquilamino incluyen pirrol-2-ilmetilo, morfolin-4-iletilo, morfolin-4-iletexi, piperazin-4-iletexi, piperidin-4-iletilamino y similares.

El término "heterociclicilalifático" se refiere a un grupo alifático heterocíclico sustituido, en donde el radical heterocíclico y el grupo alifático son como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirrol-2-ilmetilo, piperidin-2-iletilo, piperazin-2-iletilo, piperidin-2-ilmetilo y similares.

60 El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor en "aralquilo", "arilalcoxi" o "ariloxialquilo" se refiere a sistemas de anillo carbocíclicos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. El término "arilo" puede usarse de manera intercambiable con el término "anillo de arilo". Algunos ejemplos no limitantes de anillos arilo incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Y el arilo definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir,

en donde los sustituyentes pueden ser, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquilo, hidroxi, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxi, alquilo sustituido con hidroxi-S(=O)₂-, carboxialcoxi y similares.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos arilo sustituidos, en donde el grupo alquilo y el grupo arilo sustituido son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen feniletilo, bencilo, *p*-toliletilo y similares.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo opcionalmente sustituidos, tal como se definen en el presente documento, unidos a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. En donde el radical arilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen feniloxi, metilfeniloxi, etilfeniloxi y similares.

El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto mayor en el "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi" se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos (heteroátomos seleccionados entre -C(=O)-, N, O, P, S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂), en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y tiene un único punto de unión al resto de la molécula, en donde el sistema de anillo bicíclico o tricíclico está condensado para formar un anillo. El heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono, lo que da como resultado la creación de un compuesto estable. El grupo heteroarilo puede ser un anillo monocíclico de 3-7 miembros, un anillo bicíclico de 7-10 miembros o un anillo tricíclico de 10-15 miembros. Y el heteroarilo o los anillos de heteroarilo definidos en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir, en donde los sustituyentes pueden ser, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquilo, hidroxi, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-S(=O)₂- sustituido con hidroxi, carboxialcoxi y similares.

Algunos ejemplos no limitantes del grupo heteroarilo adecuado incluyen los siguientes monociclos: 2-furanilo, 3-furanilo, tienilo, *N*-imidazolilo, pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, metilimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-metilisoxazol-5-ilo, *N*-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-oxo-piridinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, pirazinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazinilo; y los siguientes biciclos: benzoimidazolilo, benzofurilo, quinazolinilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzo[*d*]tiazol-2-ilo, imidazo[1,5-*a*]piridin-6-ilo, 1,7-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2*H*-isoindolilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), purinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo), benzo[*c*][1,2,5]oxadiazolilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, benzo[*d*]isotiazolilo, quinazolinilo, 6*H*-ciclopenta[*b*]furilo, 5*H*-ciclopenta[*c*]piridilo, 5*H*-ciclopenta[*c*]pirazinilo, 7*H*-ciclopenta[*c*]piridilo, 7*H*-ciclopenta[*d*]pirimidinilo, benzo[*d*][1,3]dioxolilo, benzo[*c*]isoxazolilo, benzo[*d*]isoxazolilo, ftalazinilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridilo, 7*H*-ciclopenta[*b*]piridilo, isobenzofurilo, 2*H*-isoindolilo, 1*H*-isoindolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidroindolilo, dihidro-1*H*-pirrolopiridilo, 7*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridilo, ciclopenta[*b*]pirazinilo, 1*H*-benzo[*d*]imidazolilo, benzo[*c*]tienilo, 7*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridilo y similares.

El término "heteroariloxi" o "heteroariloxi" se refiere a radicales arilo opcionalmente sustituidos, tal como se definen en el presente documento, unido a un átomo de oxígeno, en donde el átomo de oxígeno sirve como punto de unión al resto de la molécula. Algunos ejemplos no limitantes incluyen pirid-2-iloxi, tiazol-2-iloxi, imidazol-2-iloxi, pirimidin-2-iloxi y similares.

El término "sulfamilo", "aminosulfonilo" o "sulfonamidilo" se refiere a un radical sulfonilo sustituido con un radical amina, formando una sulfonamida (-SO₂NH₂).

El término "carboxi" o "carboxilo", independientemente de que se use solo o con otros términos, se refiere a -CO₂H; tales como "carboxialquilo", se refiere a CH₂CO₂H. El término "carbonilo", independientemente de que se use solo o con otros términos, tal como "aminocarbonilo" o "carboniloxi", se refiere a -(C=O)-.

El término "carboxialcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos carboxi, en donde el grupo alcoxi y el grupo carboxi son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen carboximetoxi, carboxietoxi y similares.

El término "aminoalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más grupos amino, en donde el grupo

alcoxi y el grupo amino son como se han definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen aminometoxi, aminoetoxi y similares.

5 El término "alquilo-C(=O)-" se refiere a radicales alquilo opcionalmente sustituidos, tal como se definen en el presente documento, conectados a un radical carbonilo (-C(=O)-) y el radical carbonilo se conecta al resto de la molécula, en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo y similares.

10 El término "alquil-O-C(=O)-" se refiere a radicales alquilo opcionalmente sustituidos, tal como se definen en el presente documento, conectados a un radical -O-C(=O)- y el radical carbonilo se conecta al resto de la molécula, en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)- y similares.

15 El término "hidroxialquilcarbonilo" se refiere a un alquilo sustituido con hidroxilo conectado a un radical carbonilo -C(=O)- y el radical carbonilo se conecta al resto de la molécula, en donde el alquilo es como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hidroximetilcarbonilo, 1,2-dihidroxietilcarbonilo y similares.

20 El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo divalente de azufre. En algunas realizaciones, los radicales alquiltio son radicales alquiltio inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de "alquiltio" incluyen metiltio (CH₃S-).

25 El término "haloalquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unidos a un átomo divalente de azufre. En otras realizaciones, los radicales haloalquiltio son radicales haloalquiltio inferiores que tienen de uno a tres átomos de carbono. Algunos ejemplos no limitantes de "haloalquiltio" incluyen trifluorometiltio.

30 El término "heteroarilalquilo" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más radicales heteroarilo, en donde el radical heteroarilo y el grupo alquilo son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de heteroarilalquilo incluyen imidazol-2-metilo, furan-2-etilo, indol-3-metilo y similares.

35 El término "aminoalquilo" se refiere a un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales amino. En algunas realizaciones, los radicales aminoalquilo son radicales "aminoalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo o aminohexilo.

40 El término "carboxialquilo" se refiere a un radical alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a diez átomos de carbono, sustituido con uno o más radicales carboxi. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen carboximetilo, carboxipropilo y similares.

45 El término "heteroarilalcoxi" se refiere a radicales heteroarilalquilo que contienen oxígeno unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales, en donde el radical heteroarilalquilo es como se define en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen piridin-2-ilmetoxi, tiazol-2-iletexi, imidazol-2-iletexi, pirimidin-2-ilpropoxi, pirimidin-2-ilmetoxi y similares.

50 El término "cicloalquilalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con cicloalquilo. Algunos ejemplos no limitantes de dichos radicales incluyen ciclohexilmetilo. El cicloalquilo en los radicales puede sustituirse adicionalmente con halo, alquilo, alcoxi o hidroxilo.

55 El término "bicíclico condensado", "cíclico condensado", "biciclilo condensado" o "ciclilo condensado" se refiere a un sistema de anillo condensado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Dicho sistema puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). Cada anillo cíclico en el biciclilo condensado puede ser tanto carbocíclico como heteroalíclico. Algunos ejemplos no limitantes de sistema de anillo bicíclico condensado incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furano, 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indeno, 7-azabicyclo[2.3.0]heptano, bicyclo[3.3.0]octano condensado, bicyclo[3.1.0]hexano condensado, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftaleno y similares. Y el biciclilo condensado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquiloxi, hidroxilo, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxilo, alquil-S(=O)₂- sustituido con hidroxilo, carboxialcoxi y similares.

65 El término "heterobiciclilo condensado" se refiere a un sistema de anillo condensado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicíclico que no es aromático. Dicho sistema puede contener una insaturación aislada o

conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). En donde al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que contiene de uno a seis átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O, P, S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂. Algunos ejemplos no limitantes de sistema de anillo heterobíciclico condensado incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furano, 7-azabicyclo[2.3.0]heptano y similares. Y el heterobicyclilo condensado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquilo, hidroxi, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-S(=O)₂- sustituido con hidroxi, carboxialcoxi y similares.

El término "bicyclilalquilo condensado" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos bicyclilo condensados, en donde el grupo alquilo y el grupo bicyclilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftiletilo, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilmetilo, 1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahidro-naftilpropilo, bicyclo[3.3.0]octilmetilo condensado, bicyclo[3.1.0]hexiletilo condensado y similares.

El término "heterobicyclilalquilo condensado" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos heterobicyclilo condensados, en donde el grupo alquilo y el grupo heterobicyclilo condensado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen hexahidro-furo[3,2-b]furanilpropilo, 7-azabicyclo[2.3.0]heptiletilo y similares.

El término "heterobicyclilo puenteado" se refiere a un sistema de anillo puenteado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicyclilo que no es aromático. Dicho sistema puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). En donde al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo y que contiene de uno a seis átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados entre N, O, P, S, en donde el S o el P está opcionalmente sustituido con uno o más oxo para proporcionar el grupo SO, SO₂, PO o PO₂. Algunos ejemplos no limitantes de sistema de anillo heterobíciclico puenteado incluyen 2-oxo-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-tio-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptilo y similares. Y el heterobicyclilo puenteado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquilo, hidroxi, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-S(=O)₂- sustituido con hidroxi, carboxialcoxi y similares.

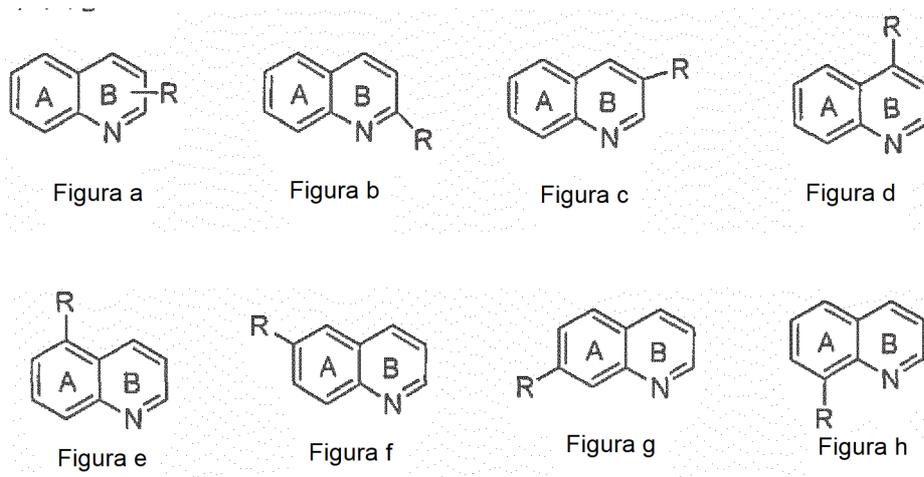
El término "bicyclilo puenteado" se refiere a un sistema de anillo puenteado saturado o insaturado, que se refiere a un sistema de anillo bicyclilo que no es aromático. Dicho sistema puede contener una insaturación aislada o conjugada, pero no anillos aromáticos o heteroaromáticos en su estructura principal (pero puede tener una sustitución aromática en la misma). En el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros en el anillo. Algunos ejemplos no limitantes de sistema de anillo bicyclilo puenteado incluyen, bicyclo[2.2.1]heptilo, 2-metil-bicyclo[2.2.1]heptilo y similares. Y el bicyclilo puenteado definido en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, en donde los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, haloalquilo, hidroxi, heterociclilo, carboxi, alcoxi sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-C(=O)-, alquil-S(=O)-, alquil-S(=O)₂-, alquil-S(=O)- sustituido con hidroxi, alquil-S(=O)₂- sustituido con hidroxi, carboxialcoxi y similares.

El término "bicyclilalquilo puenteado" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos bicyclilo puenteados, en donde el grupo alquilo y el grupo bicyclilo puenteado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen bicyclo[2.2.1]heptilmetilo, 2-metil-heterobicyclo[2.2.1]heptiletilo y similares.

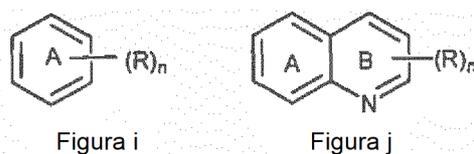
El término "heterobicyclilalquilo puenteado" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos heterobicyclilo puenteados, en donde el grupo alquilo y el grupo heterobicyclilo puenteado son como se definen en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes incluyen, 2-oxi-5-azabicyclo[2.2.1]heptiletilo, 2-tio-5-azabicyclo[2.2.1]heptilpropilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilmetilo, 2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilbutilo y similares.

Tal como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo (como se muestra a continuación) representa una sustitución de R en cualquier posición sustituible en el anillo A y el anillo B. Por ejemplo, la figura a representa una sustitución posible de R en cualquiera de las posiciones en el anillo A y el anillo B mostradas en las figuras b, c, d, e, f, g y h.

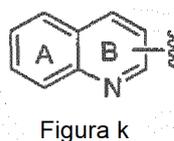
65



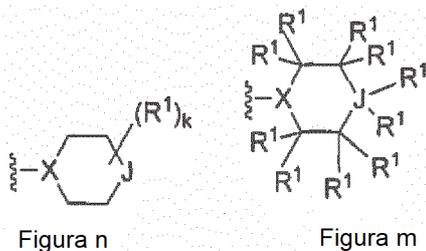
5 Tal como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo (como se muestra a continuación) representa sustituciones de uno o más R en cualquier posición sustituible en el anillo A y el anillo B. Por ejemplo, las figuras i o j representan sustituciones posibles de uno o más R en cualquiera de las posiciones en el anillo A o el anillo B.



10 Tal como se describe en el presente documento, un enlace de conexión hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo (como se muestra en la figura k) representa la conexión del enlace de conexión a cualquier posición sustituible en el anillo A o el anillo B unida al resto de la molécula. Por ejemplo, la figura k representa una posible sustitución unida al resto de la molécula en cualquiera de las posiciones del anillo A o en el anillo B.



15
20 Tal como se describe en el presente documento, un enlace dibujado desde un sustituyente hasta el centro de un anillo dentro de un sistema de anillo (como se muestra a continuación) representa sustituciones de uno o más R^1 en cualquier posición sustituible en el anillo. Por ejemplo, la figura n representa sustituciones posibles de uno o más R^1 en cualquier posición en el anillo mostrado en la figura m.



25 Tal como se describe en el presente documento, pueden unirse al resto de la molécula dos puntos de unión dentro de un sistema de anillo. Por ejemplo, como se muestra en $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-O-$ también puede expresarse como $O-(CH_2)_m-$, es decir, ambos extremos de $-(CH_2)_m-O-$ pueden usarse de manera intercambiable entre sí; como se muestra en la fórmula p, tanto E como E' pueden unirse al resto de la molécula y pueden usarse de manera intercambiable entre sí.

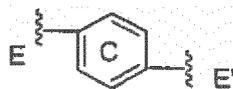


Figura p

Además, es necesario explicar que las frases "cada uno de ... y ... está independientemente", "cada uno de ... y ... está independientemente" se usan de manera intercambiable. Debe entenderse en general que las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo son variables independientemente de las otras en grupos diferentes; o las opciones específicas expresadas por el mismo símbolo son variables independientemente de las otras en los mismos grupos. Por ejemplo, las opciones específicas de E^1 entre la figura t y la figura r son variables independientemente de la otra; al mismo tiempo, en la misma estructura, tal como se muestra en la figura s, las opciones específicas de múltiples R^9 son variables independientemente de las otras y las opciones específicas de múltiples q son variables independientemente de las otras.



Figura t

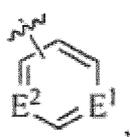


Figura r

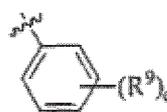


Figura s

A menos que se indique otra cosa, se entiende que las estructuras representadas en el presente documento incluyen todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantiomérica, diastereomérica, geométrica o conformacional) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, se encuentran dentro del alcance divulgado en el presente documento los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantiomérica, diastereomérica, geométrica o conformacional de los presentes compuestos.

A menos que se indique otra cosa, se pretende que las estructuras y los compuestos representados en el presente documento incluyan también todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantiomérica, diastereomérica, geométrica o conformacional), los *N*-óxidos, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo tanto, se encuentran dentro del alcance divulgado en el presente documento los isómeros estereoquímicos individuales, enantioméricos, diastereoméricos, geométricos, conformacionales, *N*-óxidos, hidratos, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que se distinguen solamente por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos.

Un "metabolito" representado en el presente documento que muestra la misma actividad que el análogo de fórmula (I) o fórmula (II) *in vivo* o *in vitro* es un producto de un compuesto específico producido por el metabolismo en el organismo o una sal, análogo o ramificación del mismo farmacéuticamente aceptable. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse usando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y su actividad se determina usando ensayos como los descritos en el presente documento. Dichos productos pueden producirse, por ejemplo, como resultado de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado.

Las definiciones estereoquímicas y convenciones usadas en el presente documento normalmente son acordes con Parker *et al.*, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York y Eliel *et al.*, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en distintas formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos de los compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S, se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para indicar el sentido en el que el compuesto rota el plano de luz polarizada, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos salvo por que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero y una mezcla de dichos isómeros normalmente se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que puede aparecer cuando no ha habido estereoselección ni estereoespecificidad en un proceso o reacción

química. La expresión "mezcla racémica" o "racemato" se refiere a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica.

5 La expresión "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de distintas energías que son interconvertibles mediante una barrera de baja energía. Algunos ejemplos no limitantes de tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante migración de un protón, tal como isomerizaciones cetona-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

10 Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales orgánicas o inorgánicas de un compuesto divulgado en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmacol Sci, 1977, 66: 1-19. Algunos ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con
15 ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, sal de ácido málico, sal de ácido 2-hidracrílico, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, sal de ácido canfánico, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. La presente invención también prevé
20 la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos divulgados en el presente documento. Pueden obtenerse productos dispersables o solubles en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato C_{1-8} o sulfonato de arilo.

El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula disolvente es agua.

35 Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

40 Un "éster" se refiere a un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (I) o (II) que contiene un grupo hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el alcohol parental. Algunos ejemplos no limitantes de éster hidrolizable *in vivo* que forman grupos para hidroxilo incluyen fosfato, acetoximetoxi, 2,2-dimetilpropioniloximetoxi, alcanoil, benzoil, fenilacetilo, alcocarbonilo, dialquilcarbamoilo, *N*-(dialquilaminoetil)-*N*-alquilcarbamoilo y similares.

45 Un "*N*-óxido" se refiere a uno o más de un átomo de nitrógeno oxidados para formar un *N*-óxido, donde un compuesto contiene varias funciones amina. Los ejemplos particulares de *N*-óxidos son los *N*-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los *N*-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo un ácido peroxicarboxílico) (Véase, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ª Edición, Wiley Interscience, páginas). Más particularmente, pueden producirse *N*-óxidos mediante el procedimiento de L. W. Deady
50 (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido *m*-cloroperóxibenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

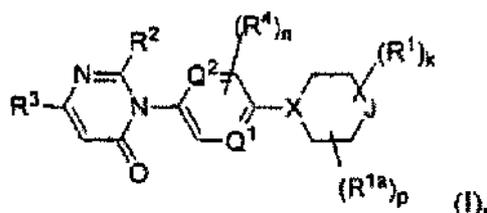
El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II). Puede efectuarse una transformación de este tipo, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o por
55 transformación enzimática de la forma de profármaco a la forma parental en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos divulgados en el presente documento pueden ser, por ejemplo, ésteres. Los ésteres que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C_1-C_{24}), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto divulgado en el presente documento que contiene un grupo OH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras
60 formas de profármaco incluyen fosfatos, tales como, por ejemplo, aquellos fosfatos resultantes de la fosfonación de un grupo OH en el compuesto parental. Se proporciona un análisis minucioso de profármacos en Higuchi *et al.*, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, A.C.S. Symposium Series; Roche *et al.*, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987; Rautio *et al.*, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, Nature Reviews Drug Discovery, 2008, 7, 255-270 y Hecker *et al.*, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, J Med. Chem., 2008, 51: 2328-2345.

La expresión "grupo protector" o "Gp" se refiere a un sustituyente que se emplea habitualmente para bloquear o proteger una funcionalidad particular mientras que se hace reaccionar con otros grupos funcionales en el compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino en el compuesto. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoxicarbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxi" se refiere a un sustituyente del grupo carboxi que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores de carboxi habituales incluyen -CH₂CH₂SO₂Ph, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfonil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991 y Kocienski *et al.*, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.

15 DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCÓN

En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos o composiciones farmacéuticas que pueden ser más eficaces para prevenir o tratar fibrosis tisular en seres humanos o animales.

20 En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos que tienen la fórmula (I) como se muestra a continuación o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en donde, cada uno de Q¹ y Q² es independientemente N o CH; X es N o CH; J es -O-, -C(=S)-, -(CH₂)_m-O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)_t, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O), N(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)- o -(CH₂)_m-; cada R¹ es independientemente -Y-R⁵, en donde cada Y es independientemente -O-, -C(=S)-, -(CH₂)_m-O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)_t, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_tN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)- o -(CH₂)_m-; cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquenilo, alquinilo, nitro, mercapto, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, alquil-O-C(=O)-, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, haloalcoxi o cicloalquilalquilo; cada uno de R² y R³ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, carboxi, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, haloalcoxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; cada R⁴ es independientemente H, hidroxilo, carboxi, amino, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, mercapto, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; cada R⁵ es independientemente heterobiciclilo puenteado, biciclilo puenteado, biciclilo condensado, heterobiciclilo condensado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; cada R⁶ es H,

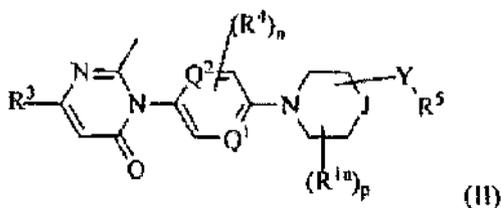
30 cada t es independientemente 0, 1 o 2; cada m es independientemente 1, 2, 3 o 4; cada uno de n y p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y k es 1, 2, 3 o 4; en donde cada uno de -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_tN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)-, -(CH₂)_m-, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, alquil-O-C(=O)-, arilo, ariloxi, heteroariloxi, haloalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterobiciclilo puenteado, biciclilo puenteado, biciclilo condensado, heterobiciclilo condensado, alquilamino y alquiltio está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi y haloalcoxi.

50 En algunas realizaciones, cada R⁵ es independientemente heterobiciclilo C₅₋₁₂ puenteado, biciclilo C₅₋₁₂ puenteado, biciclilo C₅₋₁₂ condensado, heterobiciclilo C₅₋₁₂ condensado, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; y cada R⁶ es independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₁₋₉; en donde cada uno de -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_tN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)-, -(CH₂)_m-, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, heterobiciclilo C₅₋₁₂ puenteado, biciclilo C₅₋₁₂ puenteado, biciclilo C₅₋₁₂ condensado, heterobiciclilo C₅₋₁₂ condensado, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y alquiltio C₁₋₄ está independiente y opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ y haloalcoxi C₁₋₄.

- 5 En otras realizaciones,
 cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxi, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, nitro, mercapto, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroariloxi C₁₋₉, haloalcoxi C₁₋₄ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄;
 10 cada uno de R² y R³ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxi, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆; y
 15 cada R⁴ es independientemente H, hidroxilo, carboxilo, amino, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, mercapto, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆.

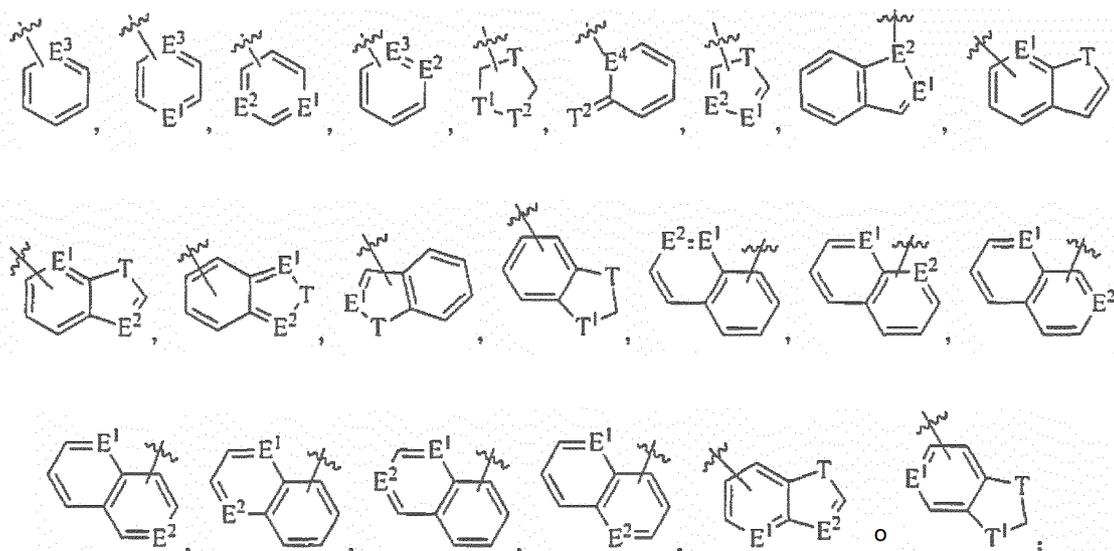
20 En algunas realizaciones, se proporcionan en el presente documento compuestos que tienen la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en donde, cada uno de Q¹ y Q² es independientemente N o CH; J es -O- o -(CH₂)_m; e Y es -O-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)- o -(CH₂)_m-; En donde, cada R⁵, R³, R⁴, n, m, R⁶, R^{1a} y p es como se define en el presente documento.

En otras realizaciones,

- 30 cada Y es independientemente -O-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)- o -(CH₂)_m-;
 cada R⁵ es independientemente

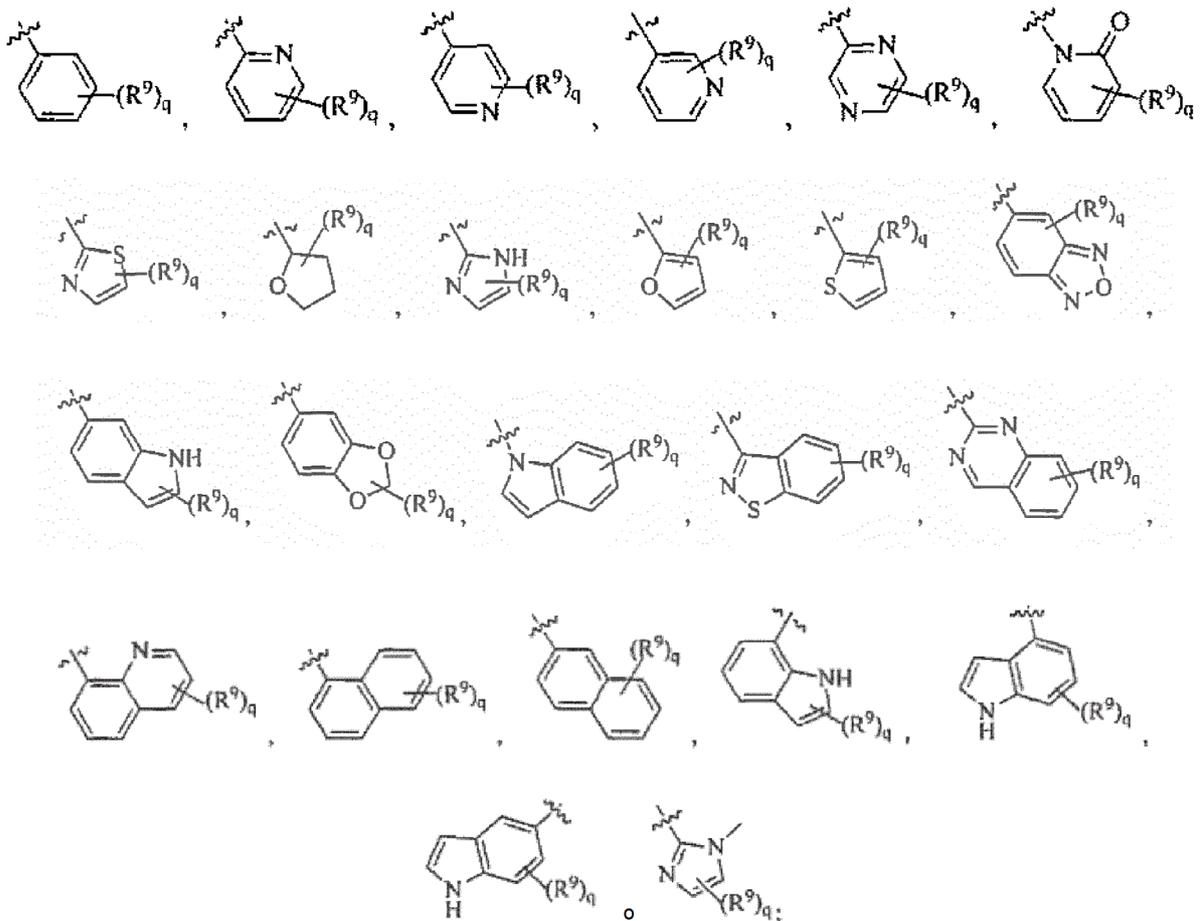


- 35 en donde, cada E¹, E², E³ y E⁴ es independientemente N o CR⁷.
 cada T, T¹ y T² es independientemente -NR⁸-, -O-, -S- o -CR⁷R^{7a}-;
 cada R⁷ y R^{7a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ o haloalcoxi C₁₋₄;
 en donde, cada R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados

independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ y haloalcoxi C₁₋₄;

- 5 cada R⁶ es independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄ o heteroarilo C₁₋₉;
 cada R⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉; y
 cada m es como se define en el presente documento.

- 10 En otras realizaciones,
 cada R⁹ es independientemente



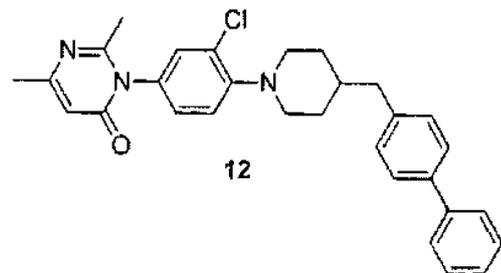
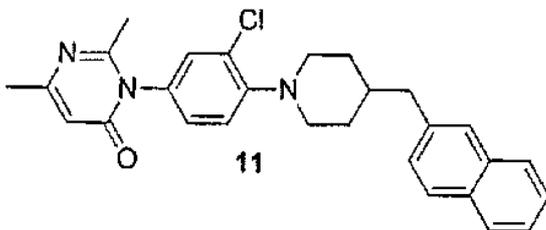
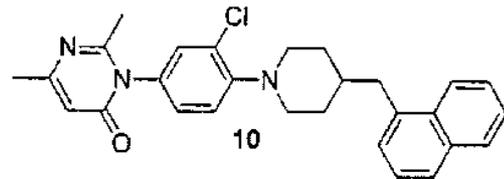
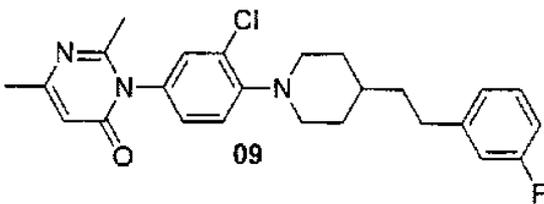
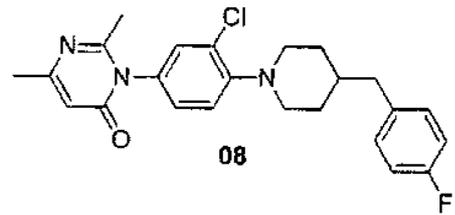
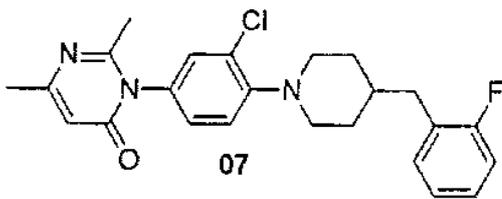
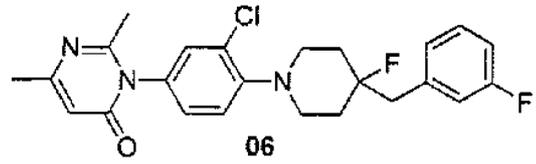
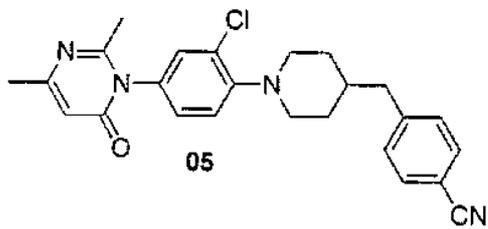
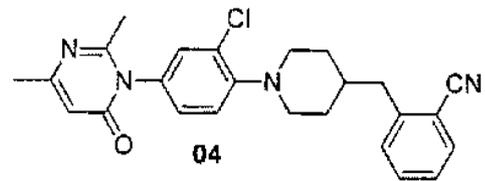
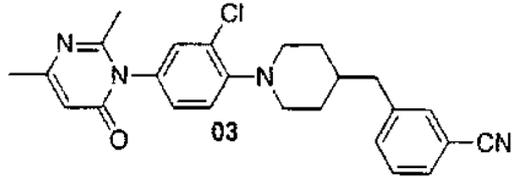
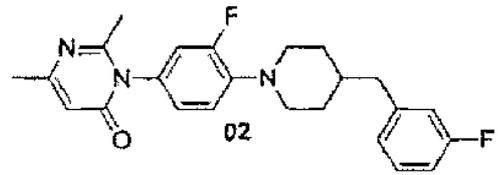
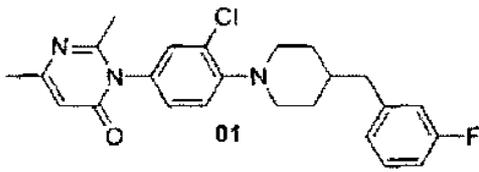
- 15 en donde, cada R⁹ es independientemente H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ o haloalquiloxi C₁₋₄; y cada q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

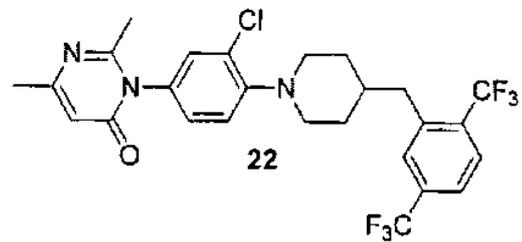
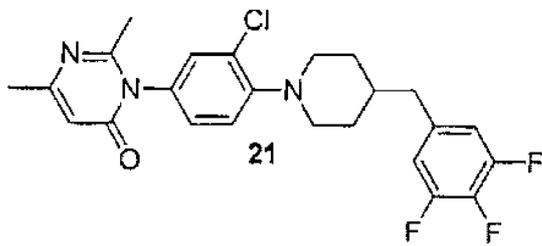
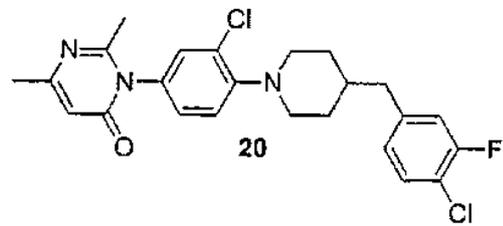
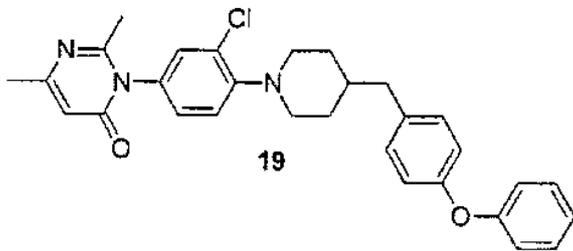
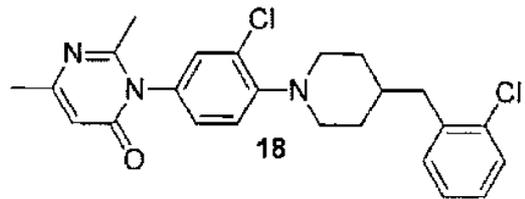
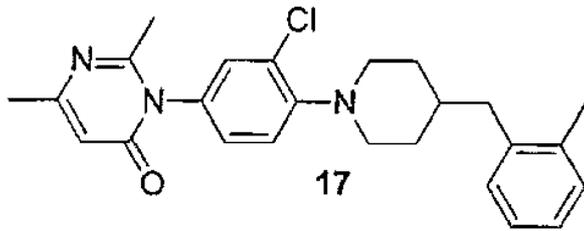
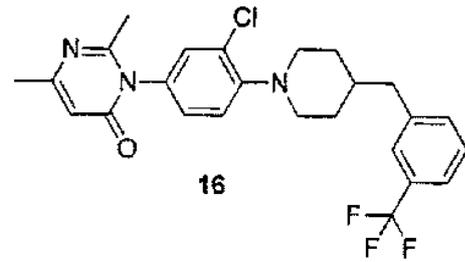
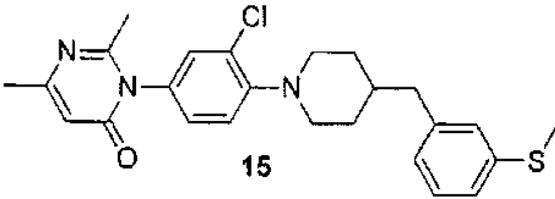
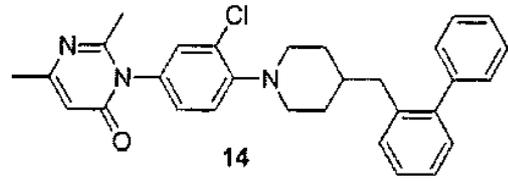
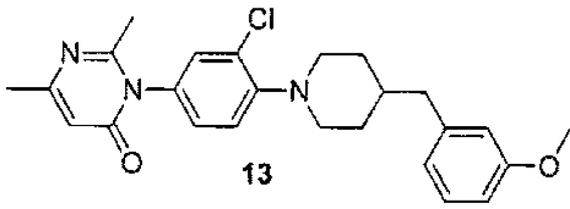
- 20 En otras realizaciones,
 cada R⁹ es independientemente H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, propil-O-C(=O)-, butil-O-C(=O)-, *terc*-butil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, isopropilo, etenilo, 3-propenilo, propenilo, alquino C₂₋₄, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-fluoroetilo, ciano, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, mercapto, metiltio, etiltio, propiltio, arilo C₆₋₁₀, fenoxi, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉, trifluoroetoxi o trifluorometoxi.

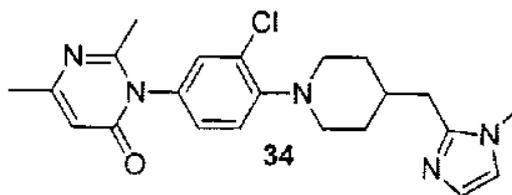
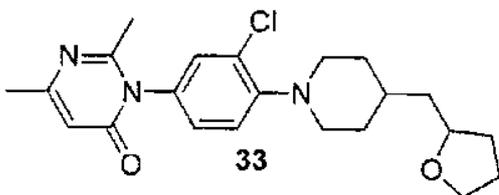
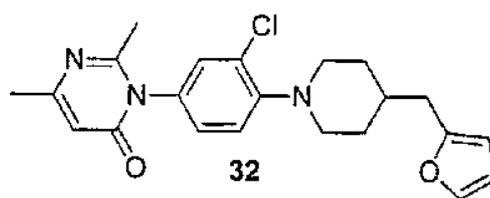
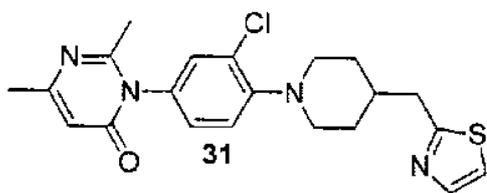
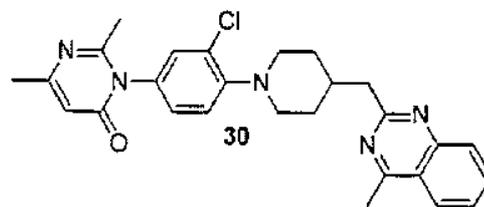
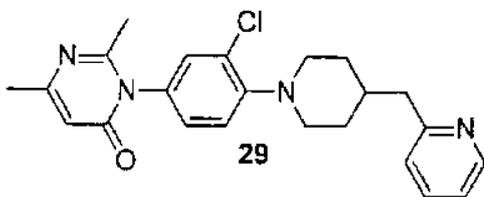
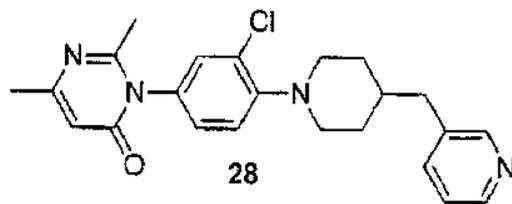
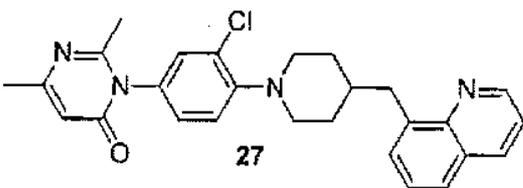
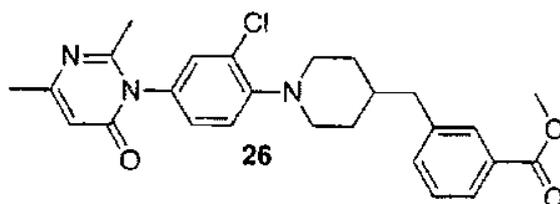
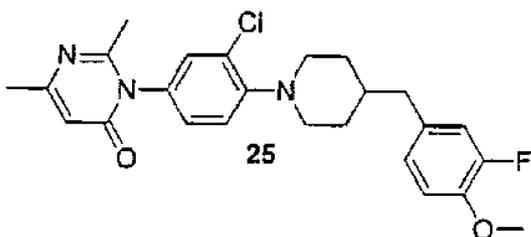
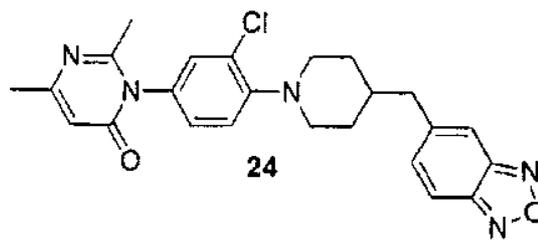
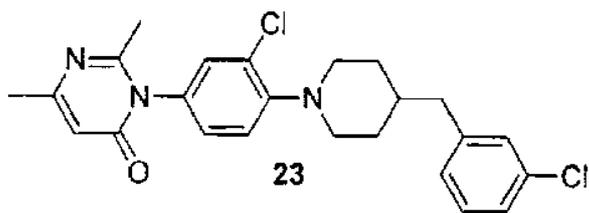
- 30 En otras realizaciones,
 cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1-fluorometilo, 1-cloroetilo, metoxi, propoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₁, nitro, mercapto, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-C(=O)- o fenilo;
 cada uno de R² y R³ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxilo, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-

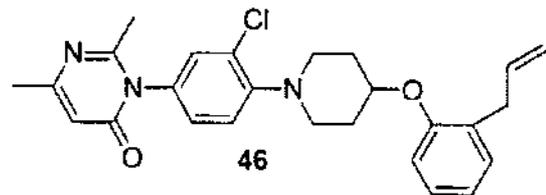
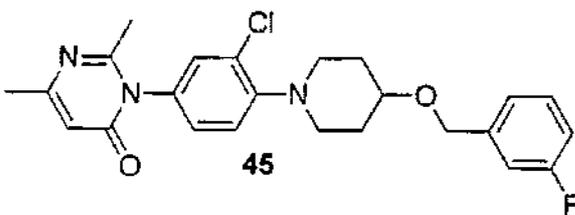
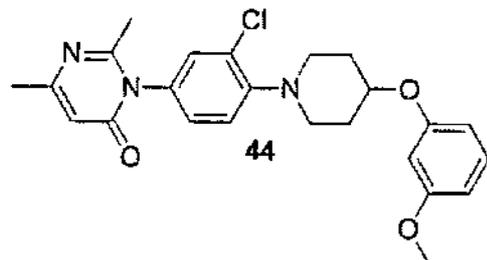
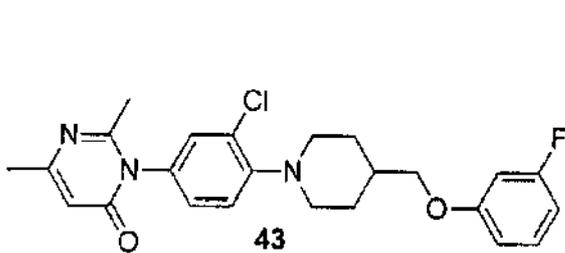
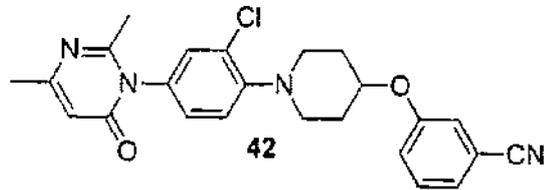
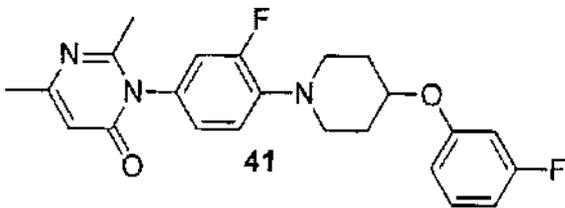
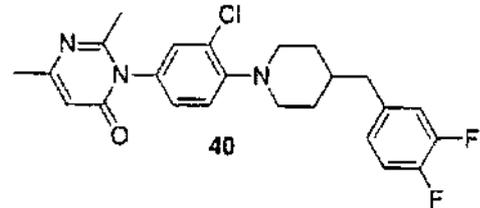
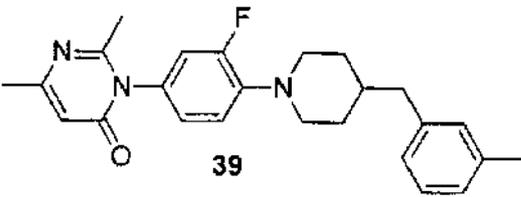
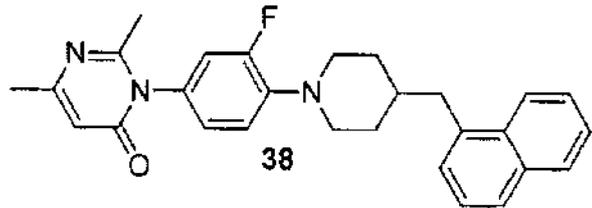
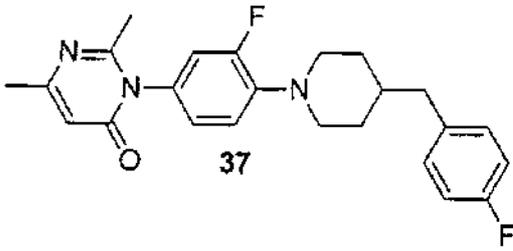
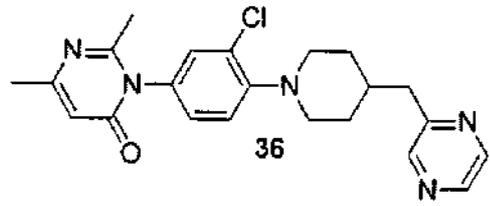
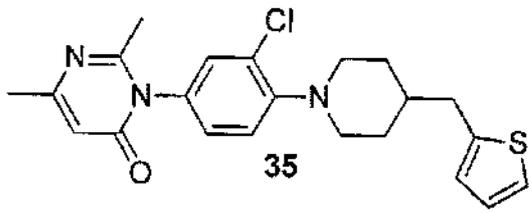
5 butilo, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-cloroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi, 1-cloroetoxi, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₄; y cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxilo, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-cloroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi, 1-cloroetoxi, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₄.

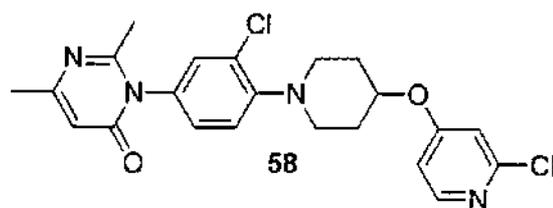
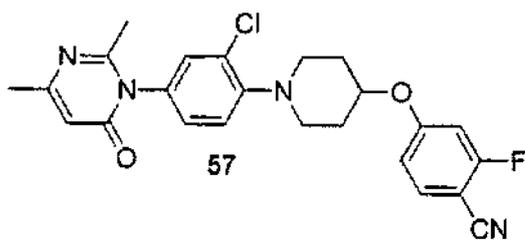
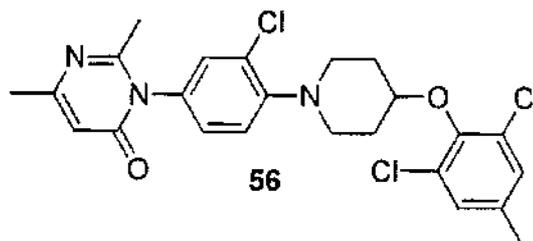
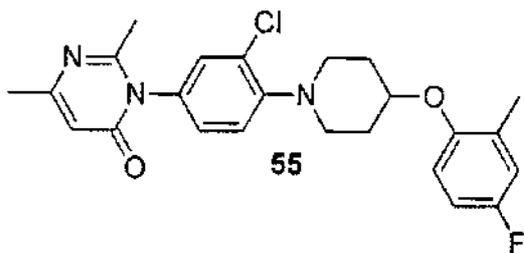
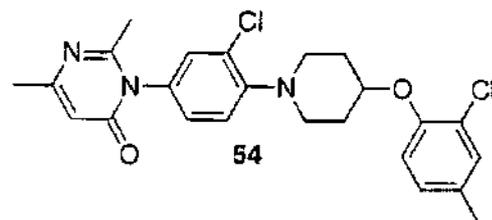
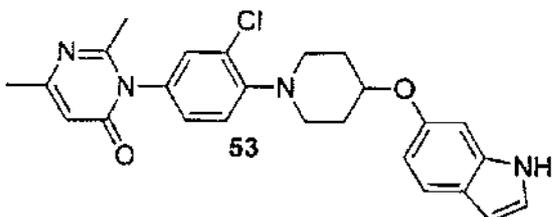
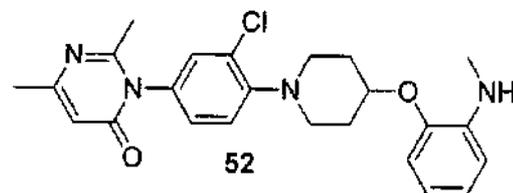
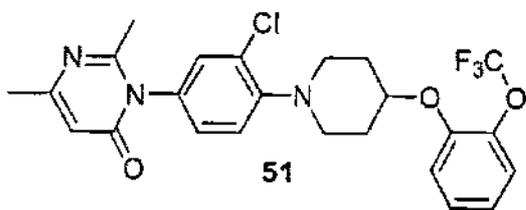
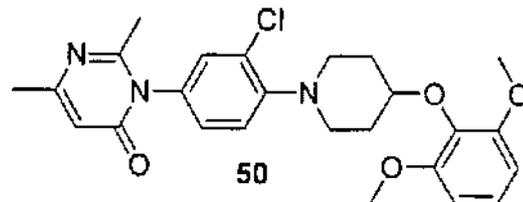
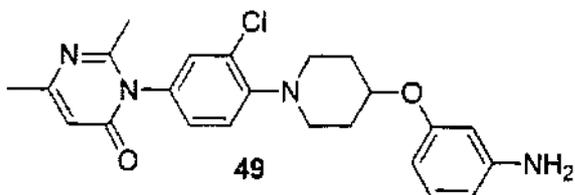
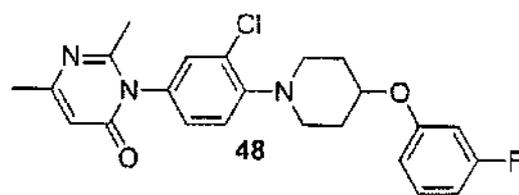
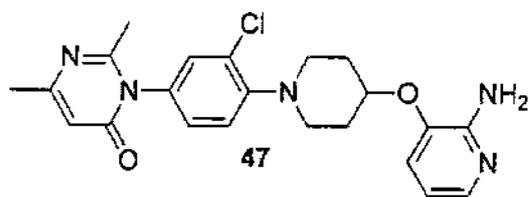
10 En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento uno de los siguientes compuestos o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato, un hidrato, un éster, una sal farmacéuticamente aceptable y sin limitación

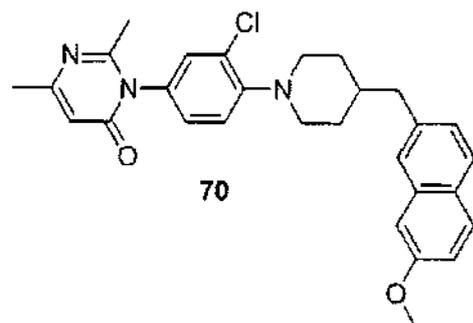
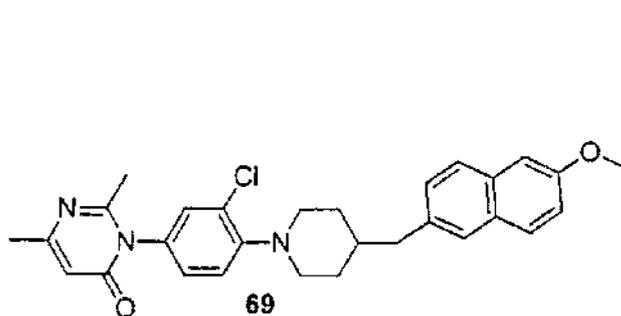
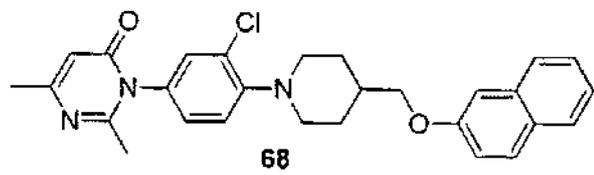
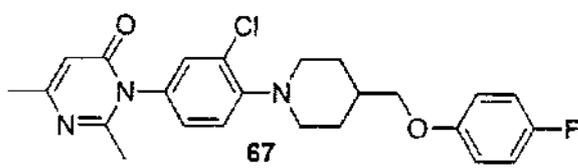
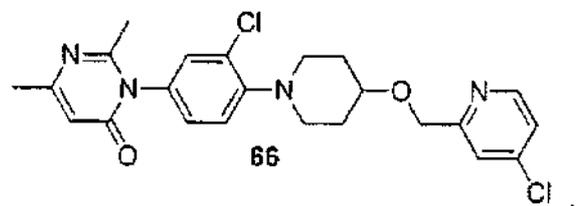
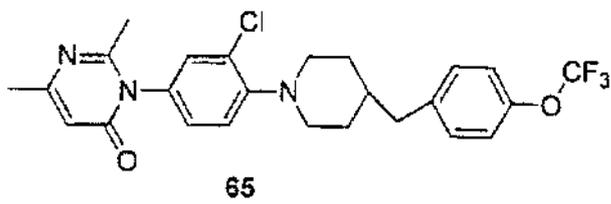
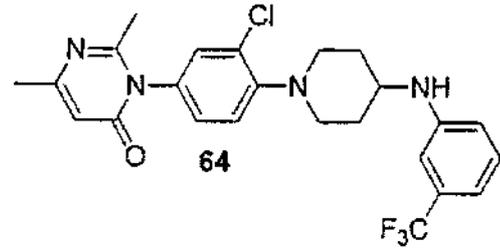
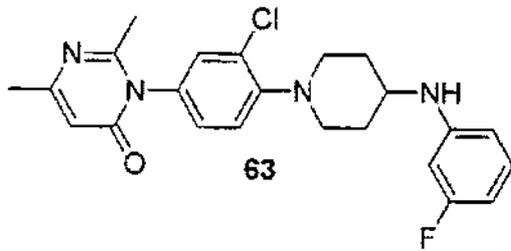
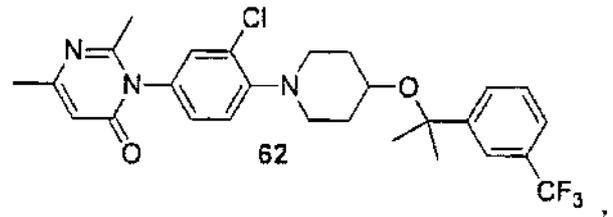
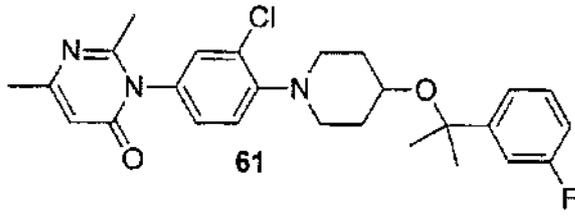
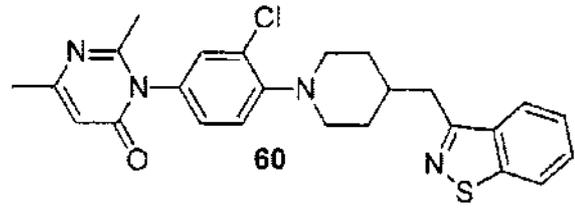
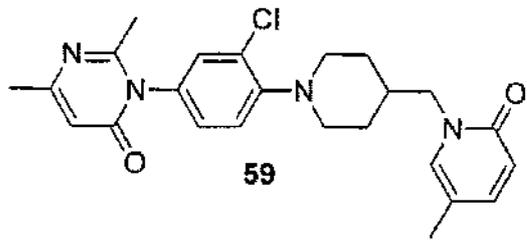


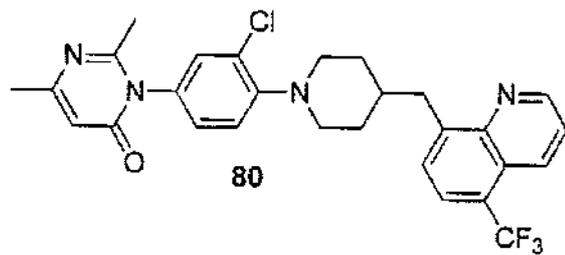
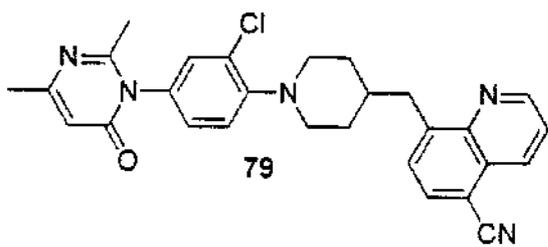
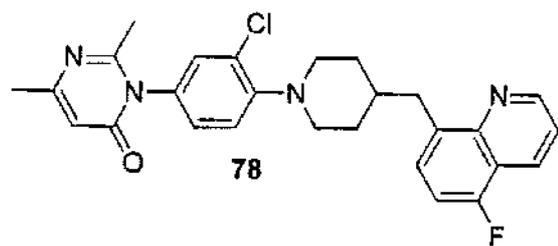
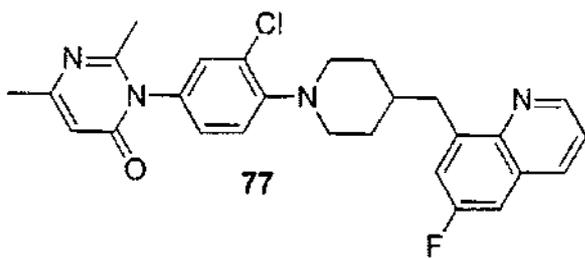
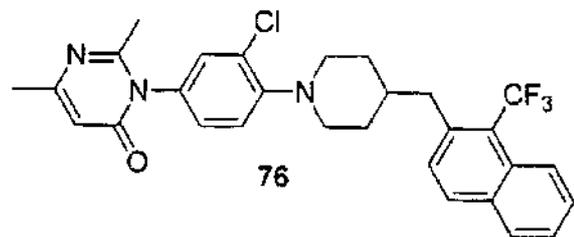
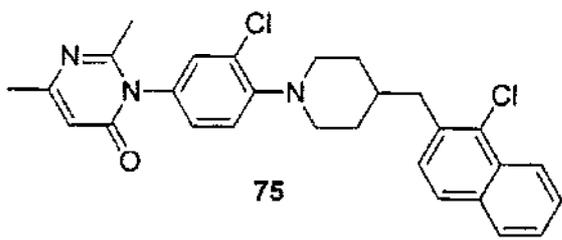
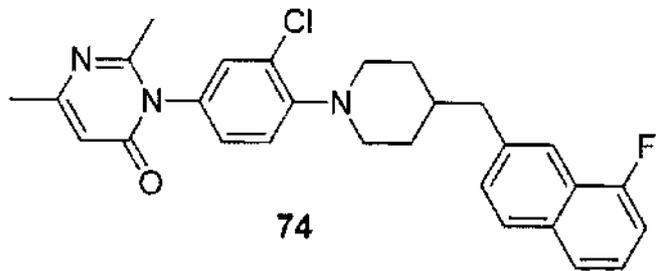
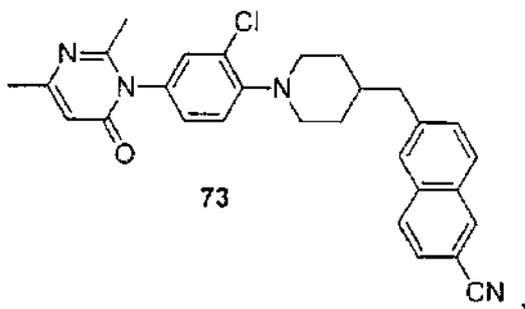
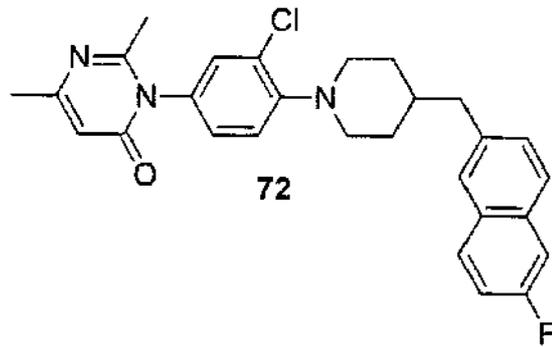
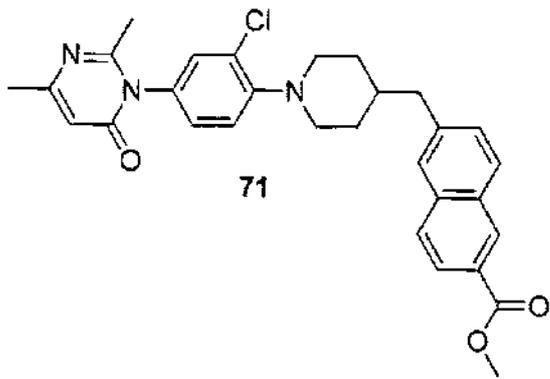


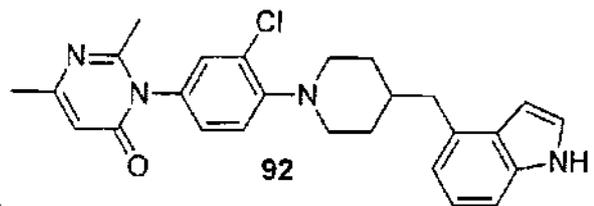
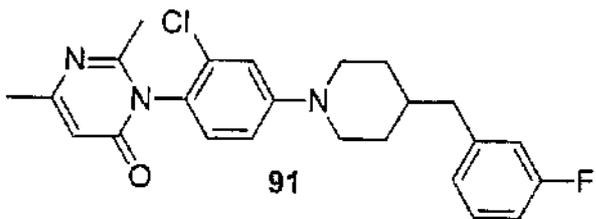
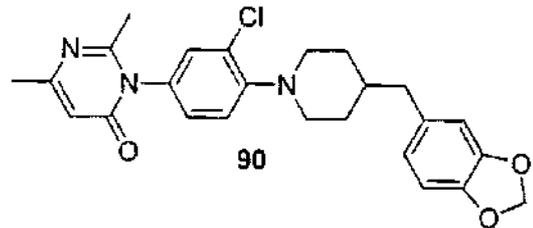
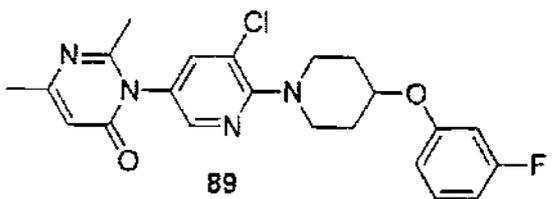
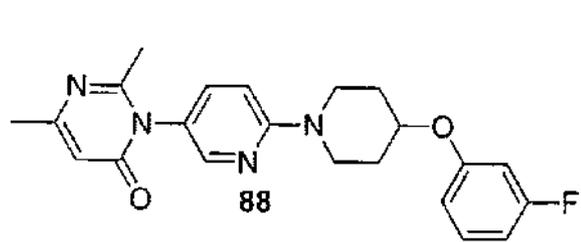
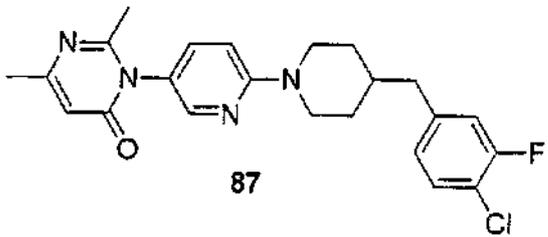
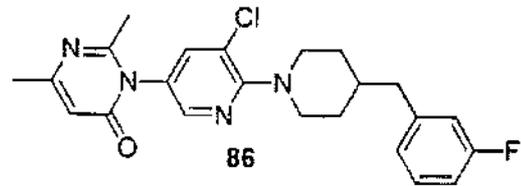
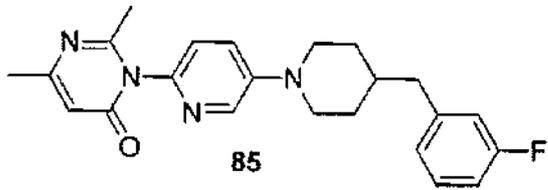
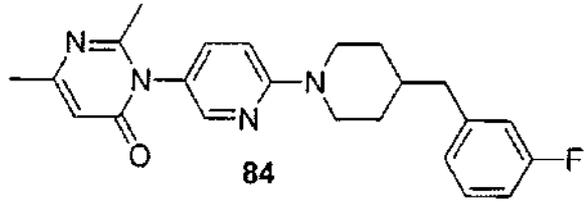
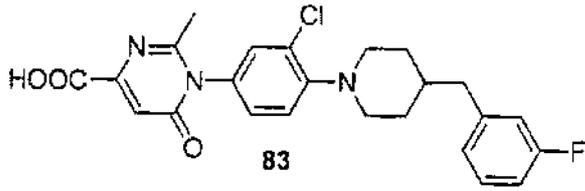
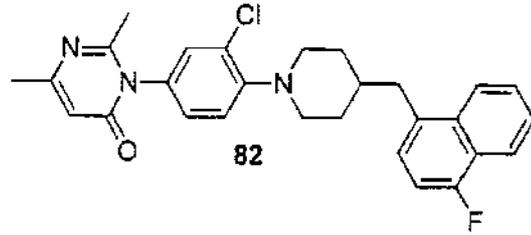
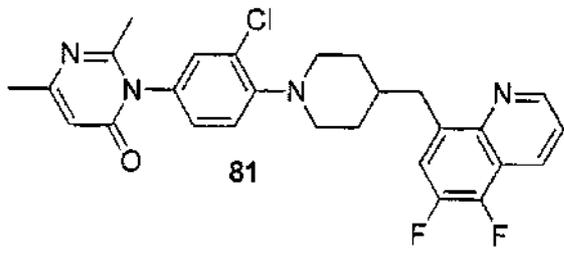


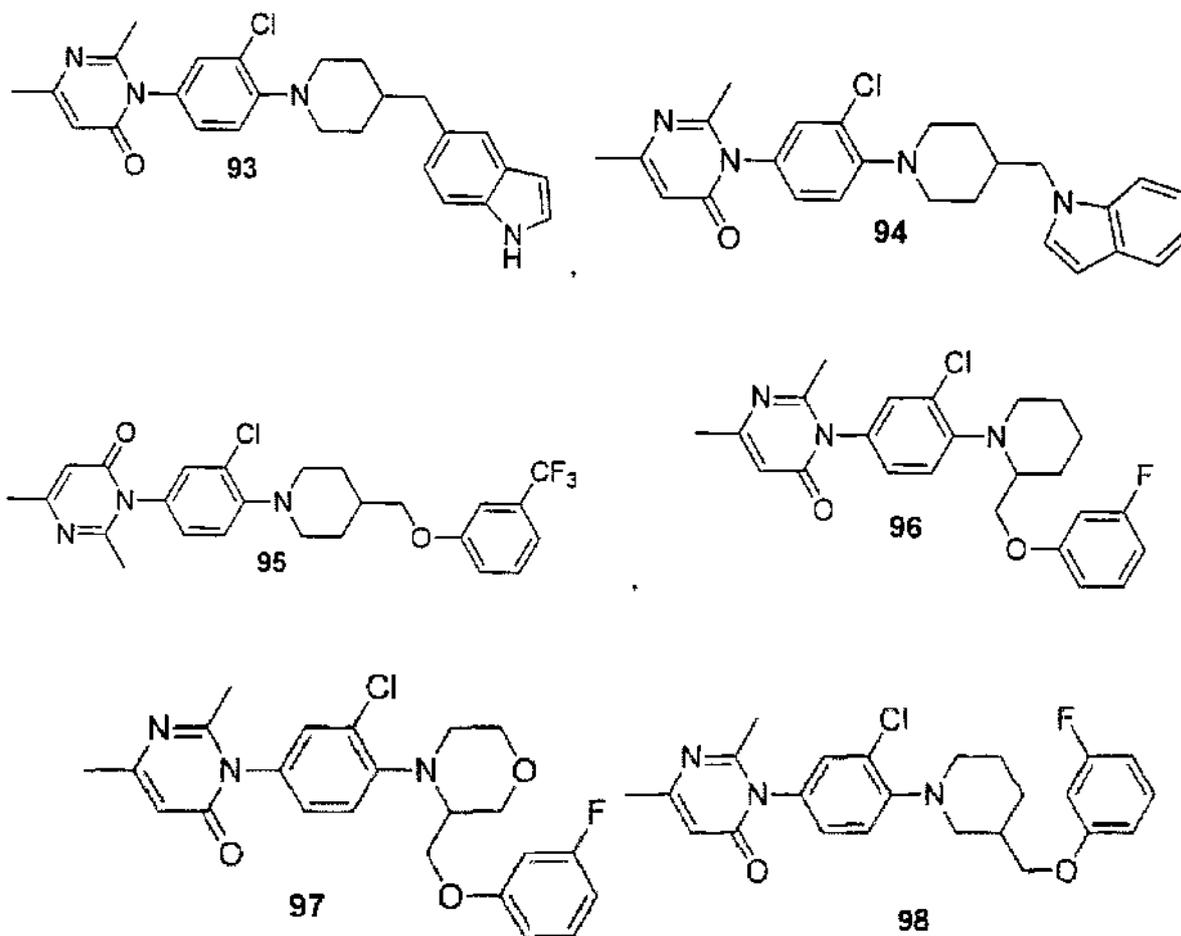












En un aspecto, el presente documento proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgado en el presente documento o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, óxido de nitrógeno, hidrato, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y opcionalmente, un soporte, excipiente, diluyente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

En un aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgado en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis renal intersticial, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

En un aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto o de la composición farmacéutica de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgado en el presente documento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis renal intersticial, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

En un aspecto, el presente documento proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en un método para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis renal intersticial, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

En un aspecto, el presente documento proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) en métodos para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto o una composición farmacéutica divulgada en el presente documento al paciente.

En algunas realizaciones, la fibrosis tisular u orgánica es fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

En otro aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o de fórmula (II) o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

En un aspecto, el presente documento proporciona compuestos para su uso en métodos para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto divulgado en el presente documento a un paciente.

En otro aspecto, el presente documento proporciona el uso de la composición farmacéutica de fórmula (I) o de fórmula (II) divulgada en el presente documento en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica.

En otro aspecto, el presente documento proporciona el uso del compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o de la composición farmacéutica divulgada en el presente documento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica en un ser humano o un animal, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de (a) el compuesto o la composición farmacéutica divulgada en el presente documento a un paciente.

En otro aspecto, lo proporcionado en el presente documento incluye métodos para preparar, métodos para separar y métodos para purificar los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (II).

A menos que se indique de otro modo, todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, óxidos de nitrógeno, hidratos, solvatos, metabolitos, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en el presente documento están dentro del alcance de la invención.

En determinadas realizaciones, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que la sustancia o la composición ha de ser química y/o toxicológicamente compatible con los demás ingredientes que comprende una formulación y/o con el mamífero que se trata con la misma.

Los compuestos divulgados en el presente documento también incluyen sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles como intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula (I) o (II) y/o para separar enantiómeros de los compuestos de fórmula (I) o (II).

En caso de que el compuesto divulgado en el presente documento sea una base, puede prepararse la sal deseada mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico; un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico; un alfa hidroxí ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico y similares.

En caso de que el compuesto divulgado en el presente documento sea un ácido, puede prepararse la sal deseada mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo y similares. Algunos ejemplos no limitantes de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniacos, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio,

manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio, litio y similares.

COMPOSICIÓN, FORMULACIONES Y ADMINISTRACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

5 De acuerdo con otro aspecto, las características de las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen un compuesto de fórmula (I) o (II), un compuesto listado en el presente documento o un compuesto nombrado en los ejemplos 1-68 y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad del compuesto en las composiciones divulgadas en el presente documento es tal que es eficaz para tratar o aliviar de manera detectable la gravedad de una fibrosis tisular u orgánica.

10 También se apreciará que algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en su forma libre para el tratamiento o, cuando sea adecuado, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes del derivado farmacéuticamente aceptable incluyen sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y sales de dichos ésteres.

15 Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento comprenden además un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, tal como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica concreta deseada. Troy et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia y Swarbrick et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds., 1988-1999, Marcel Dekker, New York divulgan diversos soportes usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio soporte convencional sea incompatible con los compuestos descritos en el presente documento, tal como mediante la producción de cualquier efecto biológico no deseado o la interacción de otro modo perjudicial con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso se encuentra dentro del alcance de la presente invención.

30 Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua apirógena; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

50 Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante aerosol para inhalación, por vía tópica, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. Las composiciones farmacéuticamente aceptables divulgadas en el presente documento incluyen la administración por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos o suspensiones o soluciones acuosas.

55 Las composiciones divulgadas en el presente documento pueden administrarse por vía oral en las siguientes formas farmacéuticas: comprimidos, aglomerados, cápsulas, polvos dispersables, partículas o suspensiones, jarabes y elixires. Como alternativa, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden ser para uso externo en forma de pomada, gel o parche medicado; o pueden administrarse por vía parenteral en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles.

60 Los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. Los compuestos divulgados en el presente documento (en forma de bases libres o de sales farmacéuticamente aceptables) pueden formularse en soluciones o suspensiones en agua mezclados de manera adecuada con tensioactivo (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona). También puede prepararse una dispersión a partir de una mezcla de los principios activos en glicerina, líquido, polietilenglicol y aceite. En las condiciones de almacenamiento y uso normales, estas preparaciones pueden contener conservantes para impedir el crecimiento de microorganismos.

65

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección incluyen agua o una dispersión estéril y polvos estériles (usados para la preparación temporal de soluciones o dispersiones inyectables estériles). En todos los casos, estas formas han de ser estériles y han de ser fluidas para permitir su descarga a partir de la jeringa para inyección. Estas formas han de ser estables en las condiciones de producción y almacenamiento y han de protegerse frente a la contaminación por microorganismos (tales como bacterias y hongos). Los soportes pueden ser disolventes o medios de dispersión, que incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes (tales como glicerina, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y combinaciones de los mismos.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden administrarse de un modo local en vez de sistémico, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, normalmente en una formulación en depósito o de liberación sostenida. Además, la composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento puede administrarse en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpos específicos para un órgano. Los liposomas pueden dirigirse y captarse de manera selectiva por el órgano. Además, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento pueden proporcionarse en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia.

Para la administración por inhalación, los compuestos divulgados en el presente documento pueden encontrarse en una forma tal como un aerosol, una nebulización o un polvo. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento pueden suministrarse de manera conveniente en forma de una presentación en pulverizador de aerosol en envases presurizados o un nebulizador, usando un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos, tal como, solo a modo de ejemplo, de gelatina que contienen una mezcla de polvo del compuesto divulgado en el presente documento y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón, para su uso en un inhalador o en insulfadores.

Los compuestos divulgados en el presente documento también pueden formularse en composiciones rectales, tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina o enemas de retención, que contiene bases para supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos adecuados para preparar bases para supositorio, tales como polivinilpirrolidona, PEG y similares. En las formas en supositorio de las composiciones, se derrite en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos grasos, opcionalmente mezclada con manteca de cacao.

Además, los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en combinación con otros agentes para tratar la fibrosis, tales como, pero sin limitación, ivacaftor, roflumilast, pirfenidona, miglustat, losartan, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1 B), dornasa alfa, VELDONA® (interferón alfa), ataluren, hormona cortical, metotrexato, tacrolimus y similares.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden formularse de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares, que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse de manera farmacéutica. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, soportes y excipientes de sobra conocidos según sea adecuado y como se entiende en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado en el presente documento pueden fabricarse de cualquier modo convencional, tal como, a modo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsiónado, encapsulación, atrapamiento o compresión. Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente eficaces, como composiciones farmacéuticas de cualquier forma y por cualquier ruta convencional conocida en la técnica, incluyendo, pero sin limitación: administración intravenosa, oral, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen al menos un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado en el presente documento como principio activo en forma de ácido libre o de base libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, soportes, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas contienen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen al menos un soporte, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado en el presente documento como principio activo en forma de ácido libre o de base libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, soportes, adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o

emulsionantes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, las composiciones farmacéuticas contienen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5 Los métodos para la preparación de las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen formular los compuestos divulgados en el presente documento con uno o más excipientes o soportes inertes, farmacéuticamente aceptables, para formar un sólido, semisólido o líquido. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones sólidas incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que
10 comprenden un compuesto tal como se ha divulgado en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de composiciones semisólidas incluyen geles, suspensiones y cremas. Las composiciones pueden estar en forma de soluciones o suspensiones líquidas, en formas sólidas adecuadas para su disolución o suspensión en un líquido antes de su uso o como emulsiones. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH y similares.
15

Los compuestos divulgados en el presente documento se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta de agente adecuada para el paciente que se vaya a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se decidirá por el médico responsable dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de
20 administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de manera coincidente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.
25

La dosis eficaz de los principios activos usados puede variar dependiendo del compuesto usado, del modo de administración y de la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar. Sin embargo, normalmente, puede lograrse un resultado deseado cuando se administra el compuesto divulgado en el presente documento a una dosis de aproximadamente 0,25-1000 mg/kg de peso corporal del animal al día. Más preferentemente, se administra en 2-4 dosis separadas al día o en forma de liberación lenta. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1-100 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 2-80 mg/kg. La forma farmacéutica adecuada para uso interno comprende aproximadamente 0,25-500 mg de principio activo mezclado
30 suficientemente con un soporte farmacéuticamente aceptable sólido o líquido. Puede ajustarse la dosis para proporcionar la mejor respuesta al tratamiento. Además, según la urgencia que revista la afección que se vaya a tratar, pueden administrarse varias dosis separadas al día o puede reducirse la dosis en proporción.
35

Las propiedades biológicas selectivas de los compuestos pueden potenciarse mediante la modificación con grupos funcionales adicionales adecuados. Dicha modificación se conoce en el campo del presente documento e incluye la modificación de penetración en cavidades biológicas (tales como la sangre, el sistema linfático, el sistema nervioso central), mejora de la eficacia oral y mejora de la solubilidad, de tal forma que puede administrarse por inyección, alteración del metabolismo y cambio en la excreción.
40
45

El compuesto, las composiciones o la sal o hidrato farmacéuticamente aceptable divulgado en el presente documento pueden usarse de manera eficaz para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de la fibrosis tisular u orgánica en un paciente, especialmente con fibrosis renal intersticial, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.
50

PROCEDIMIENTOS DE SÍNTESIS GENERALES

55 En general, los compuestos divulgados en el presente documento pueden prepararse por los métodos descritos en el presente documento, en donde los sustituyentes son como se definen para las fórmulas (I) o (II) anteriores, salvo que se indique de otro modo. Los siguientes esquemas y ejemplos no limitantes se presentan para ejemplificar adicionalmente la invención.
60

Los expertos en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar diversos compuestos diferentes divulgados en el presente documento y se considera que los métodos alternativos para la preparación de los compuestos divulgados en el presente documento están incluidos dentro del alcance divulgado en el presente documento. Por ejemplo, puede realizarse satisfactoriamente la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo de manera adecuada los grupos implicados, utilizando otros reactivos
65

adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones rutinarias en las condiciones de reacción. Como alternativa, se reconocerá que otras reacciones divulgadas en el presente documento o conocidas en la técnica pueden aplicarse para preparar otros compuestos divulgados en el presente documento.

5 En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company y Alfa Chemical Company y se usaron sin purificación adicional a menos que se especifique lo contrario. Los disolventes habituales se adquirieron de proveedores comerciales tales como Shantou
10 XiLong Chemical Factory, Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd., Guangzhou Reagent Chemical Factory, Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd., Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd. y Qingdao Ocean Chemical Factory.

15 Se obtuvieron THF anhidro, dioxano, tolueno y éter por reflujo del disolvente con sodio. Se obtuvieron CH_2Cl_2 anhidro y CHCl_3 por reflujo del disolvente con CaH_2 . Se trató al EtOAc, éter de petróleo, hexano, *N,N*-dimetilacetamida y *N,N*-dimetilformamida con Na_2SO_4 anhidro antes de su uso.

20 Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente a una presión de nitrógeno o argón positiva o con un tubo de secado (a menos que se indique de otro modo) en disolventes anhidros y los matraces de reacción se equiparon normalmente con un tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringuilla. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó por calor.

25 La cromatografía en columna se llevó a cabo usando una columna de gel de sílice. El gel de sílice (300 - 400 mesh) se adquirió en Qingdao Ocean Chemical Factory. Los espectros de RMN ^1H se registraron con un espectrómetro Bruker a 400 MHz o 600 MHz a temperatura ambiente. Los espectros de RMN ^1H se obtuvieron en forma de soluciones en CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD o d_6 -acetona (indicados en ppm), usando TMS (0 ppm) o cloroformo (7,25 ppm) como patrón de referencia. Cuando se indican multiplicidades de pico, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), c (cuatriplete), dt (doblete de tripletes), tt (triplete de tripletes), dddd (doblete de doblete de doblete de dobletes), qd (cuatriplete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), td (triplete de dobletes), dq (doblete de cuatripletos), ddt (doblete de doblete de tripletes), tdd (triplete de doblete de dobletes), dtd (doblete de triplete de dobletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en hercios (Hz).

35 Los datos de espectros de masa de baja resolución (EM) también se determinaron por un espectrómetro Agilent 6320 series para CL-EM equipado con bombas binarias G1312A, un TCC G1316A (control de temperatura de columna, mantenido a 30 °C), se usaron un tomamuestras automático G1329A y un detector G1315B DAD en el análisis, se usó una fuente de IEN en el espectrómetro de CL-EM.

40 Los datos de espectros de masa de baja resolución (EM) también se determinaron en un espectrómetro Agilent 6120 series CL-EM equipado con una bomba cuaternaria G1311A, un TCC G1316A (control de temperatura de columna, mantenido a 30 °C), se usaron un tomamuestras automático G1329A y un detector G1315D DAD en el análisis, se usó una fuente de IEN en el espectrómetro de CL-EM.

45 Se equiparon ambos espectrómetros CL-EM con una columna Agilent Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, de 3,5 μm , 6 min y se detectó con una longitud media de UV a 210/254 nm usando ionización por electropulverización (IEN). El caudal fue de 0,6 ml/min. La fase móvil fue del 5 % al 95 % (ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo) y (ácido fórmico al 0,1 % en agua ultrapura). Se registraron los picos de HPLC mediante longitudes de onda de UV-vis a 210 nm y 254 nm. Las condiciones del gradiente se muestran en la Tabla 1:

50

Tabla 1

tiempo (min)	A (CH_3CN , HCOOH al 0,1 %)	B (H_2O , HCOOH al 0,1 %)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6,1	100 - 5	0 - 95
6,1 - 8	5	95

Las purezas de los compuestos también se evaluaron mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento Agilent 1260 Series (pre-HPLC) o cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento Calesep Pump 250 Series (Pre-HPLC) con detección UV a 210 nm y 254 nm (Zorbax SB-C18, 2,1 x 30 mm, 4 micrómetros, 10 min, caudal de 0,6 ml/min, del 5 al 95 % (ácido fórmico al 0,1 % en CH_3CN) en (ácido fórmico al 0,1 % en H_2O)). Se opera la columna a 40 °C.

55

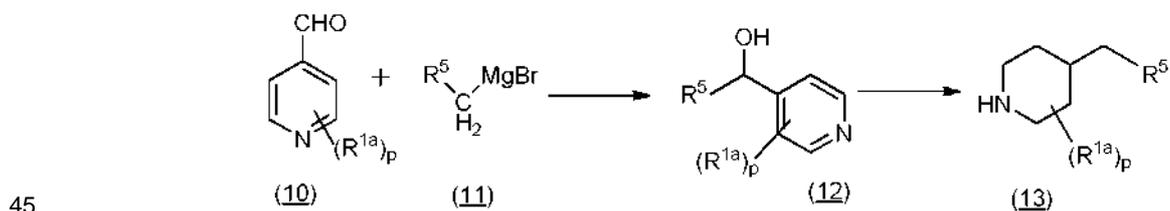
Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de toda la memoria descriptiva:

	BOC, Boc <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
	CHCl ₃ cloroformo
5	CDCl ₃ cloroformo deuterado
	DMF dimetilformamida
	DCM diclorometano
	DMAP dimetilaminopiridina
	SOCl ₂ cloruro de sulfóxido
10	DMSO dimetilsulfóxido
	DMF <i>N,N</i> -dimetil formamida
	DMSO- <i>d</i> ₆ dimetilsulfóxido-D6
	CD ₃ OD metanol-D4
	Fe hierro
15	ml, ml mililitro
	N ₂ nitrógeno
	NaOH hidróxido de sodio
	Pd/C paladio sobre carbono
	Pd(OAc) ₂ acetato de paladio
20	K ₂ CO ₃ carbonato potásico
	TA, ta temperatura ambiente
	NaCl cloruro sódico
	Na ₂ SO ₄ sulfato sódico
	HCl ácido clorhídrico
25	<i>t</i> -Bu butilo terciario
	Me - CH ₃ metilo
	MeOH metanol
	THF tetrahidrofurano
	Et -CH ₂ CH ₃ etilo
30	OTf trifluorometilsulfonilo
	TsOCl cloruro de tosiló
	H ₂ O agua
	TEA trietilamina
	EtOAc acetato de etilo
35	PE éter de petróleo
	Pd(dppf)Cl ₂ [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

ESQUEMAS DE SÍNTESIS GENERALES

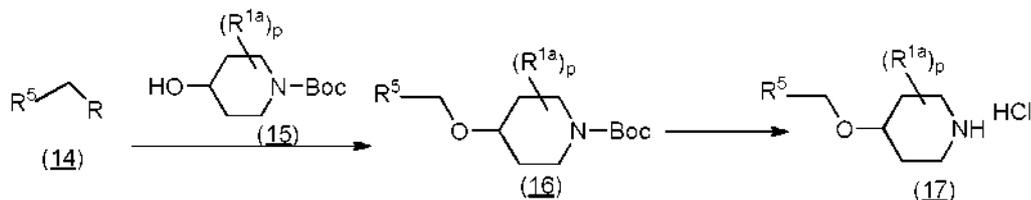
40 Los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis se proporcionan únicamente a modo de ilustración del esquema específico de implementación y de ninguna manera deben interpretarse como limitaciones. El procedimiento experimental para los datos generados se analizará a continuación en detalle.

Esquema 1



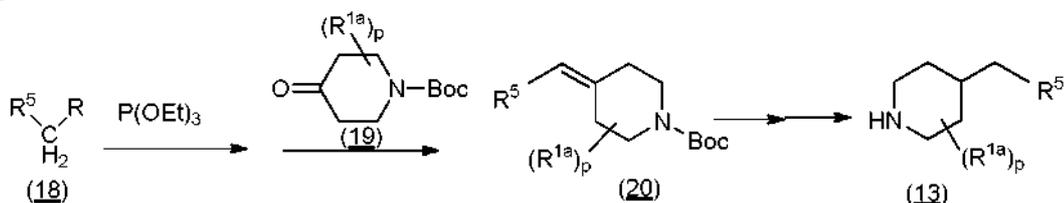
50 Puede prepararse el compuesto (13) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 1, en donde cada R^{1a}, R⁵ y p son como se definen en el presente documento. Puede tratarse el aldehído opcionalmente sustituido (10) con reactivo de Grignard (11) para proporcionar un compuesto (12). Posteriormente, el compuesto (12) puede reducirse para dar el compuesto diana (13).

Esquema 2



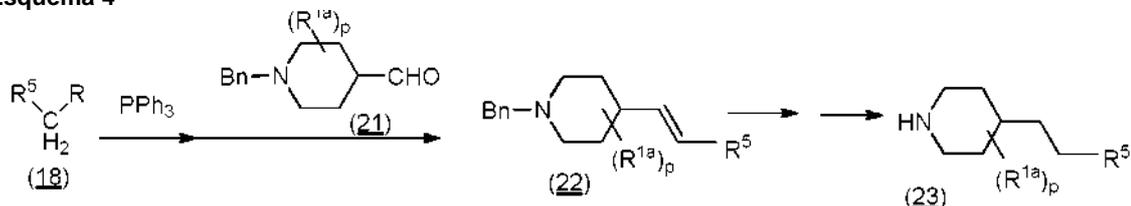
5 Puede prepararse el compuesto (17) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 2, en donde R es -OTf, F, Cl o Br; cada R^{1a}, R⁵ y p son como se definen en el presente documento. El compuesto (14) puede hacerse reaccionar con el compuesto (15) para proporcionar un compuesto (16). Posteriormente, la desprotección del compuesto (16) proporciona el compuesto diana (17).

Esquema 3



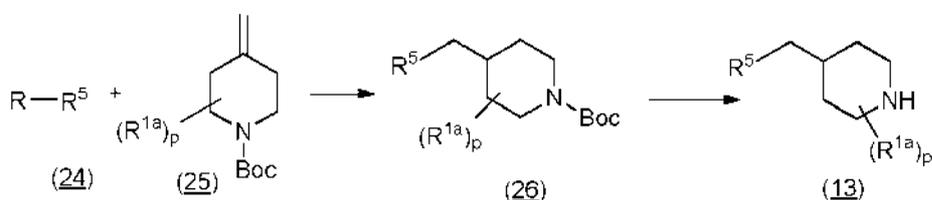
10 Puede prepararse el compuesto (13) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 3, en donde R es -OTf, F, Cl o Br; cada R^{1a}, R⁵ y p son como se definen en el presente documento. El compuesto (18) puede hacerse reaccionar con P(OEt)₃ para dar reactivo de Wittig y después se hace reaccionar con el compuesto (19) para proporcionar el compuesto (20). El compuesto (20) puede convertirse en el compuesto (13) por la reacción de reducción y desprotección.

Esquema 4



20 Puede prepararse el compuesto (23) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 4, en donde R es -OTf, F, Cl o Br; cada R^{1a}, R⁵ y p son como se definen en el presente documento. Puede hacerse reaccionar el compuesto (18) con PPh₃ para dar reactivo de Wittig y después se hace reaccionar con el compuesto (21) para proporcionar el compuesto (22). El compuesto (22) puede convertirse en el compuesto (23) por la reacción de reducción y desprotección.

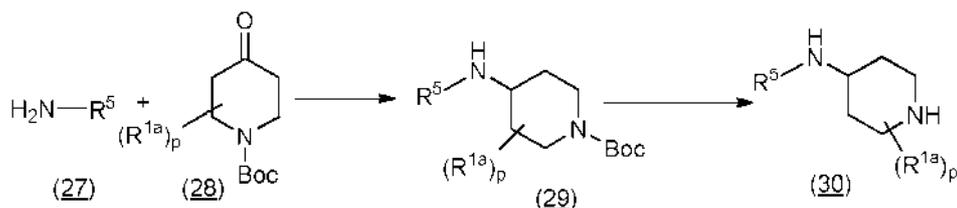
Esquema 5



30 Puede prepararse el compuesto (13) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 5, en donde R es -OTf, F, Cl o Br; cada R^{1a}, R⁵ y p son como se definen en el presente documento. La reacción de Suzuki del compuesto (24) con el compuesto (25) puede producir el compuesto (26). Posteriormente, el compuesto (26) puede convertirse en el compuesto (13) por la reacción de desprotección.

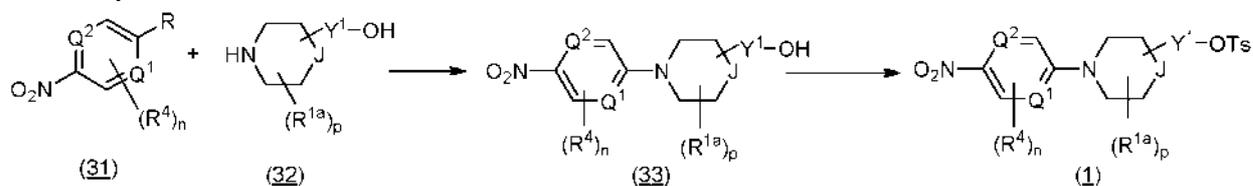
35

Esquema 6



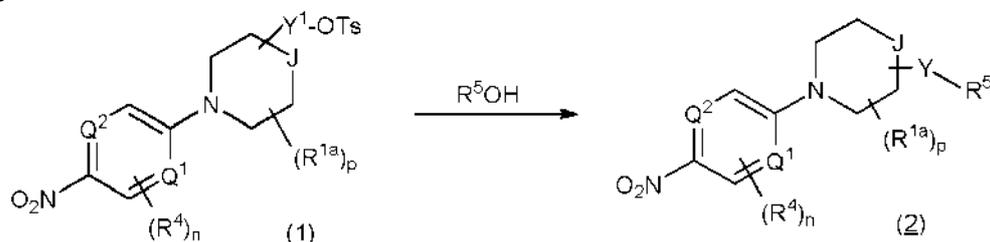
- 5 Puede prepararse el compuesto (30) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 6, en donde cada R^{1a} , R^5 y p son como se definen en el presente documento. Puede hacerse reaccionar el compuesto (27) con el compuesto (28) para proporcionar el compuesto (29). Posteriormente, el compuesto (29) puede convertirse en el compuesto (30) por la reacción de desprotección.

Esquema 7



- 10 Puede prepararse el compuesto (1) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 7, en donde R es -OTf, F, Cl o Br; cada Y^1 es independientemente un enlace, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -NH-, -S(=O)₂NH-, -CH=CH-, -NHC(=O)- o -(CH₂)_m-; cada Q^1 , Q^2 , R^{1a} , R^4 , m, n, J y p son como se definen en el presente documento.
- 15 Puede hacerse reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (32) para proporcionar el compuesto (33). La reacción del compuesto (33) con TsOCl puede producir el compuesto 1 que se usa en la siguiente etapa.

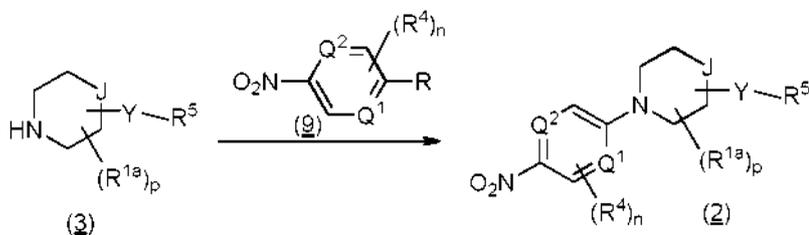
Esquema 8



- 20 El compuesto (2) puede prepararse por un procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 8, en donde cada Y es independientemente un enlace, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -NH-, -S(=O)₂NH-, -CH=CH-, -NHC(=O)- o -(CH₂)_m-; cada Q^1 , Q^2 , m, R^{1a} , R^4 , n, J, Y, R^5 y p son como se definen en el presente documento. El compuesto (1) puede hacerse reaccionar con R^5OH para dar el intermedio (2)

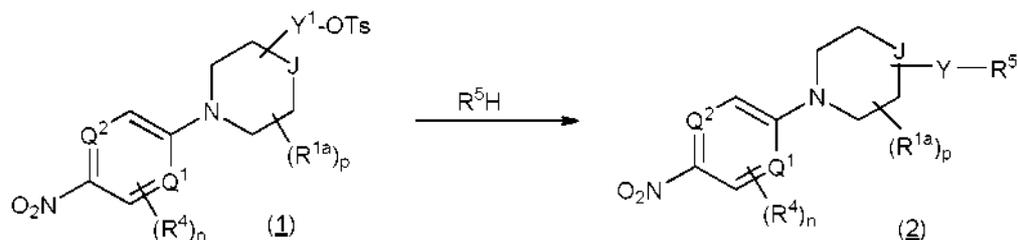
25

Esquema 9



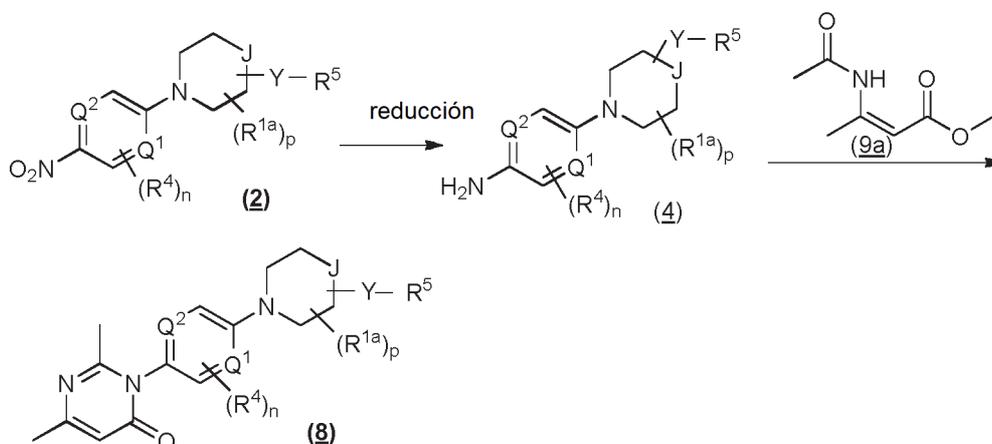
- 30 Puede prepararse el compuesto (2) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 9, donde R es independientemente -OTf, F, Cl o Br, cada Q^1 , Q^2 , R^{1a} , R^4 , n, J, Y, R^5 y p son como se definen en el presente documento. El compuesto (3) puede hacerse reaccionar con el compuesto 9 para dar el intermedio (2).

Esquema 10



5 Puede prepararse el compuesto (2) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 10, en donde cada Y¹ es independientemente un enlace, -O-, -C(=S)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -NH-, -S(=O)₂NH-, -CH=CH-, -NHC(=O)- o -(CH₂)_m-; cada Q¹, Q², m, R^{1a}, R⁴, n, J, Y, R⁵ y p son como se definen en el presente documento. El compuesto (1) puede hacerse reaccionar con R⁵H para dar el intermedio (2).

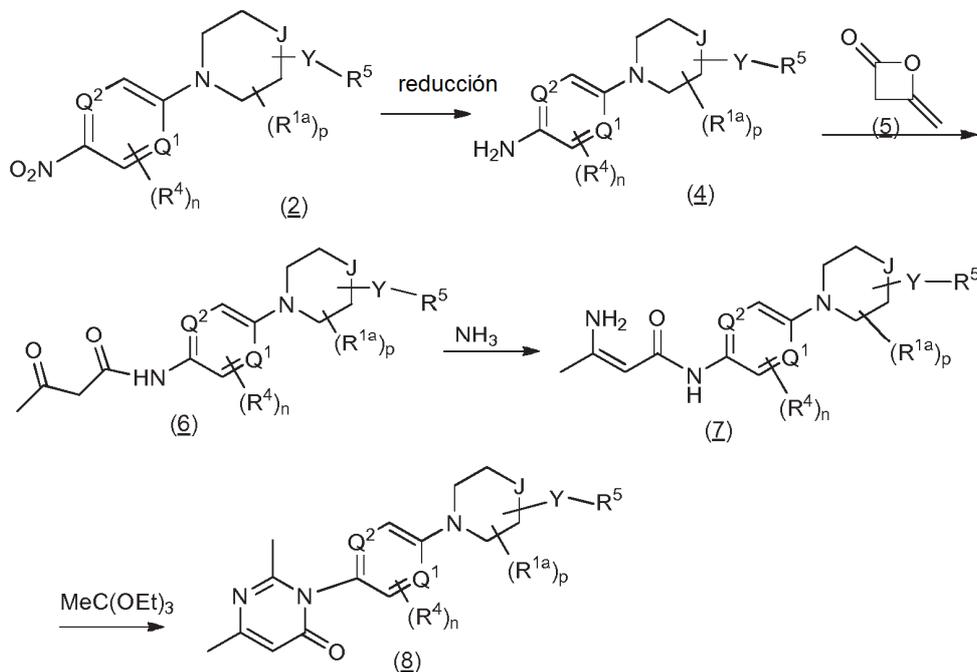
Esquema 11



10

15 Puede prepararse el compuesto (8) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 11, en donde cada Q¹, Q², R^{1a}, R⁴, n, J, Y, R⁵ y p son como se definen en el presente documento. El intermedio (2) puede reducirse para proporcionar el intermedio (4) y el intermedio (4) puede hacerse reaccionar con el compuesto (9a) para dar el compuesto (8).

Esquema 12



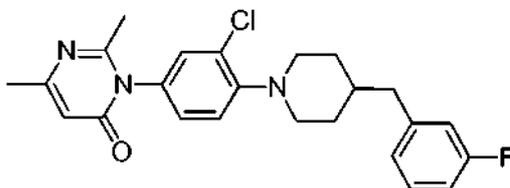
Puede prepararse el compuesto (8) por el procedimiento de síntesis general ilustrado en el Esquema 12, en donde cada Q^1 , Q^2 , R^{1a} , R^4 , n , J , Y , R^5 y p son como se definen en el presente documento. El intermedio (2) puede reducirse para proporcionar el intermedio (4). El intermedio(4) puede convertirse en el compuesto (6) haciéndolo reaccionar con el compuesto (5). El compuesto (6) puede hacerse reaccionar con NH_3 para dar el compuesto (7) y el compuesto (7) puede hacerse reaccionar con $MeC(OEt)_3$ para dar el compuesto (8) por ciclación.

En un método de síntesis o esquema intermedio de síntesis, puede prepararse la sal ácida del compuesto por adición de ácido, como se describe en la presente invención, incluyendo la adición de un exceso de ácido a un álcali libre.

Debería entenderse que los anteriores detalles y realizaciones de la invención se proporcionan únicamente con fines de ilustración y no deben interpretarse como limitantes del alcance objeto de la presente solicitud. Los diversos cambios y modificaciones a la realización divulgada en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia.

Ejemplos

Ejemplo 1: 3-(3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: (3-fluorofenil)(piridin-4-il)metanol

A una solución enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de bromuro de (3-fluorofenil)magnesio en THF (90 ml, 90,0 mmol, 1,0 mol/l) se le añadió una solución de isonicotinaldehído (9,10 g, 85,00 mmol) en 50 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después, se calentó a ta y se agitó durante 12 horas. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de DCM y la mezcla resultante se lavó con H_2O (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro (20 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,28 g, 59,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 204,1 (M+1); masa exacta de $C_{12}H_{10}FNO$: 203,07.

Etapa 2: 4-(3-fluorobencil)piperidina

Una mezcla de (3-fluorofenil)(piridin-4-il)metanol (10,28 g, 50,59 mmol), 30 ml de ácido acético y Pd/C al 10 % (1,10 g) se agitó en atmósfera de H_2 (3 MPa) a $80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 horas. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se bajó la presión a presión atmosférica. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,94 g, 50,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 194,1 (M+1); masa exacta de $C_{12}H_{16}FN$: 193,13.

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorobencil)piperidina

Una mezcla de 4-(3-fluorobencil)piperidina (9,78 g, 50,59 mmol), 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (13,32 g, 75,89 mmol), TEA (15,0 ml, 107,62 mmol) y EtOAc (50 ml) se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío para retirar el disolvente. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (14,20 g, 80,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 349,1 (M+1); masa exacta de $C_{18}H_{18}ClFN_2O_2$: 348,10.

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina

A una mezcla de H_2O (50 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) se le añadió polvo de hierro (4,80 g, 86,00

mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 15 minutos y después se eliminó la fase acuosa. Después al polvo de hierro activado se le añadió una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorobencil)piperidina (3,00 g, 8,60 mmol) en MeOH (50 ml) y la mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se ajustó a pH 10 con TEA. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (20,32 g, 74,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 319,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂: 318,13.

Etapa 5: *N*-(3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida

A una solución de 3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina (2,00 g, 6,27 mmol) en EtOAc (30 ml) se le añadió 4-metilenooxetan-2-ona (1,58 g, 18,82 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 2/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,62 g, 64,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 403,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₄ClFN₂O₂: 402,15.

Etapa 6: (*Z*)-3-amino-*N*-(3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida

Una mezcla de *N*-(3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida (1,00 g, 2,48 mmol), MeOH (10 ml) e hidróxido de amonio (10 ml) se agitó a ta durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

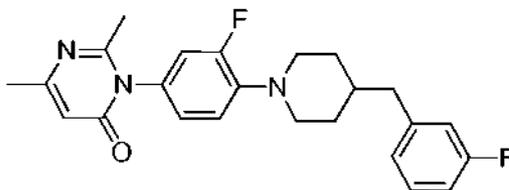
Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Una solución de (*Z*)-3-amino-*N*-(3-cloro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida en ortoacetato de trietilo (10 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 150°C durante 18 horas. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (565 mg, 53,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 426,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O: 425,17; y

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (dd, *J* = 13,5, 7,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 13,9, 5,5 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,53 - 3,36 (m, 2H), 2,70 (tt, *J* = 10,2, 5,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,81 - 1,75 (m, 2H), 1,71 (dddd, *J* = 14,7, 10,9, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 1,53 (qd, *J* = 11,8, 3,2 Hz, 2H).

Ejemplo 2: 3-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorobencil)piperidina

Una mezcla de 4-(3-fluorobencil)piperidina (3,30 g, 17,10 mmol), 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (2,29 g, 14,40 mmol), carbonato potásico (5,96 g, 43,10 mmol) y CH₃CN (30 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,45 g, 93,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 333,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈F₂N₂O₂: 332,13.

Etapa 2: 3-fluoro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina

Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorobencil)piperidina (4,40 g, 13,20 mmol), Pd/C al 10 % (0,44 g), una mezcla de MeOH y THF (v/v = 15 ml/15 ml) se burbujeó con H₂ y se agitó a ta durante 6 horas. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de

color amarillo (3,20 g, 80,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.) m/z: 303,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀F₂N₂: 302,16.

Etapa 3: 3-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

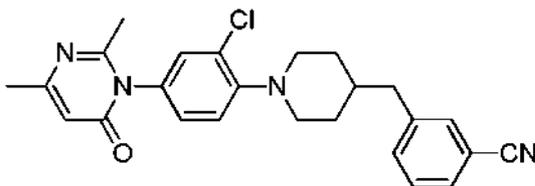
5 A una mezcla de 3-fluoro-4-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina (3,20 g, 10,60 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió trimetilaluminio (20,0 ml, 40,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno). Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos y a la mezcla se le añadió una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (2,00 g, 12,70 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a ta durante 72 horas. Después haberse finalizado la reacción, la
10 reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (1,30 g, 30,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos
15 espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.) m/z: 410,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅F₂N₃O: 409,20; y
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,33 (dd, *J* = 14,3, 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 13,1, 2,1 Hz, 1H), 7,15 - 6,95 (m, 5H), 6,22 (s, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,67 (d, *J* = 12,3 Hz, 3H), 1,37 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H).
20

Ejemplo 3:

3-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

25



Etapa 1: 3-cianobencilfosfonato de dietilo

30 Una mezcla de fosfito de trietilo (9,55 g, 57,50 mmol) y 3-(bromometil)benzonitrilo (9,80 g, 50,00 mmol) se agitó a 87 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM (IEN, ion pos.) m/z: 507,2 (2M+1); masa exacta de C₁₂H₁₆NO₃P: 253,09.

Etapa 2: 4-(3-cianobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 A una suspensión de NaH al 60 % (2,00 g, 50,00 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió una solución de 3-cianobencilfosfonato de dietilo (12,66 g, 50,00 mmol) y 15-corona-5 (0,1 ml) en THF anhidro (25 ml) gota a gota en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió de nuevo en un baño de hielo y a la mezcla se le añadió una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,30 g, 42,00 mmol) en THF (25 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante una noche, después, se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua
45 (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,00 g, 48,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50 EM (IEN, ion pos.) m/z: 243,2 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₈H₂₂N₂O₂: 298,1; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(3-cianobencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55

A una solución de 4-(3-cianobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,49 g, 5,00 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (0,08 g). La mezcla resultante se burbujeó con H₂ y se agitó a ta durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,53 g, 101,9 %). El producto en bruto
60 se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos

espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 245,2 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₈H₂₄N₂O₂: 300,18.

Etapa 4: clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetil)benzonitrilo

5 A una solución de 4-(3-cianobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,53 g, 5,09 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió una solución de HCl en EtOAc (4,3 mol/l, 8,0 ml, 34,38 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. Tras completarse, la mezcla se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (1,53 g, 127,0 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
10 El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 201,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₃H₁₇ClN₂: 236,11.

Etapa 5: 3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

15 A una solución de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,53 g, 6,46 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió carbonato potásico (4,47 g, 32,31 mmol) y clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetil)benzonitrilo (1,53 g, 6,46 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta durante una noche y después se vertió en DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (10 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 10/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,10 g, 47,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM (IEN, ion pos.)m/z: 356,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₁₈ClN₃O₂: 355,11.

Etapa 6: 3-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

30 A una mezcla de H₂O (50 ml) y ácido clorhídrico concentrado (0,2 ml) se le añadió polvo de hierro (1,73 g, 30,90 mol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó durante 15 minutos para activar el polvo de hierro y después se eliminó la fase acuosa. Después, se le añadió al polvo de hierro activado una solución de 3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo (1,10 g, 3,09 mmol) en una mezcla de MeOH y THF (v/v = 25 ml/25 ml) y la mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se calentó a 65 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se ajustó a pH 10 con TEA. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se diluyó en DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (10 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (334 mg, 33,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

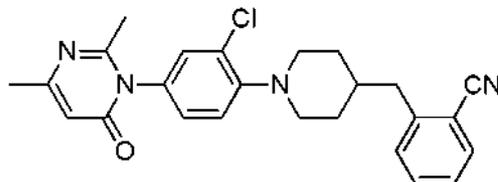
40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 326,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₀ClN₃: 25,13.

Etapa 7:

45 3-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 usando 3-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo (334 mg, 1,03 mmol), trimetilaluminio (2,1 ml, 4,20 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (193 mg, 1,23 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (147 mg, 33,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55 EM (IEN, ion pos.)m/z: 433,2 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₅ClN₄O: 432,1; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dd, *J* = 9,7, 6,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, *J* = 35,2, 11,8 Hz, 2H), 2,65 (tt, *J* = 23,7, 11,8 Hz, 4H), 2,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 2,17 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 1,73 (d, *J* = 12,1 Hz, 3H), 1,53 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H).

Ejemplo 4:**2-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo**

5

Etapa 1: 2-cianobencilfosfonato de dietilo

10 Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 2-(bromometil)benzonitrilo (1,96 g, 10,00 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional.

Etapa 2: 4-(2-cianobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), 2-cianobencilfosfonato de dietilo (2,53 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,33 g, 44,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM (IEN, ion pos.)m/z: 243,0 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₈H₂₂N₂O₂: 298,1; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,7, 6,6 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 2,39 (ddd, J = 22,8, 14,2, 5,8 Hz, 4H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(2-cianobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(2-cianobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,33 g, 4,46 mmol) y Pd/C al 10 % (0,13 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,35 g, 100,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM (IEN, ion pos.) m/z: 245,2 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₈H₂₄N₂O₂: 300,18.

Etapa 4: clorhidrato de 2-(piperidin-4-ilmetil)benzonitrilo

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(2-cianobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,35 g, 4,49 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (3,8 mol/l, 10,0 ml, 38,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,32 g, 124 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 201,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₃H₁₇ClN₂: 236,11.

Etapa 5: 2-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

45 A una solución de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (979 mg, 5,58 mmol) en EtOAc (30 ml) se le añadió TEA (2,82 g, 27,88 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-ilmetil)benzonitrilo (1,32 g, 5,58 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se vertió en EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (10 g), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,78 g, 92,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

EM (IEN, ion pos.)m/z: 356,0 (M+1); masa exacta de C₁₉H₁₈ClN₃O₂: 355,11.

Etapa 6: 2-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 2-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo (1,78 g, 5,00 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) que se añadió polvo de hierro inactivado (2,79 g, 50,00 mol) para dar un sólido de color pardo (680 mg, 41,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: 326,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₀ClN₃: 325,13.

60

Etapa 7:**2-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)benzoniitrilo**

- 5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 usando 2-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)benzoniitrilo (680 mg, 2,09 mmol), trimetilaluminio (4,2 ml, 8,40 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (394 mg, 2,50 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (486 mg, 53,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10

EM (IEN, ion pos.)m/z: 433,2 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₅ClN₄O: 432,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,2, 5,5 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 32,9, 11,9 Hz, 2H), 2,94 - 2,80 (m, 2H), 2,65 (ddd, J = 43,6, 11,7, 9,5 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,81 (dt, J = 29,3, 10,6 Hz, 3H), 1,67 -1,61 (m, 2H).

15

Ejemplo 5:**4-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)benzoniitrilo**

20

**Etapa 1: 4-cianobencilfosfonato de dietilo**

- 25 Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 4-(bromometil)benzoniitrilo (1,96 g, 10,00 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)m/z: 254,1 (M+1); masa exacta de C₁₂H₁₆NO₃P: 253,09.

Etapa 2: 4-(4-cianobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), 4-cianobencilfosfonato de dietilo (2,53 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,38 g, 79,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

EM (IEN, ion pos.)m/z: 243,1 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₈H₂₂N₂O₂: 298,1.

Etapa 3: 4-(4-cianobencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(4-cianobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,38 g, 7,98 mmol) y Pd/C al 10 % (0,12 g) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,41 g, 100,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 245,1 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₈H₂₄N₂O₂: 300,18.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(piperidin-4-ilmetil)benzoniitrilo

- 55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(4-cianobencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,41 g, 8,02 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 10,0 ml, 44,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,63 g, 85,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 201,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₃H₁₇ClN₂: 236,11.

Etapa 5: 4-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,21 g, 6,89 mmol), carbonato potásico (2,85 g, 20,66 mmol) y clorhidrato de 4-(piperidin-4-ilmetil)benzonitrilo (1,63 g, 6,89 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,78 g, 92,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 356,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₁₈ClN₃O₂: 355,11.

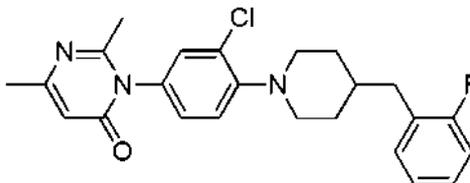
Etapa 6: 4-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo

A una solución de 4-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo (2,36 g, 6,63 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (25 ml/25 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (3,70 g, 66,33 mmol). Después se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 para dar un sólido de color pardo (1,92 g, 88,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: 326,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₀ClN₃: 325,13.

Etapa 7:**Etapa 7: 4-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 salvo por que se partió de 4-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)benzonitrilo (1,92 g, 5,89 mmol), trimetilaluminio (12,0 ml, 24,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,11 g, 7,07 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,38 g, 54,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 433,1 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₅ClN₄O: 432,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 34,7, 11,2 Hz, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 3H), 2,59 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (t, J = 11,2 Hz, 3H), 1,58 - 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 6: 3-(3-cloro-4-(4-(2-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**Etapa 1: 2-fluorobencilfosfonato de dietilo**

Una mezcla de fosfito de trietilo (5,73 g, 34,50 mmol) y 1-(bromometil)-2-fluorobenceno (5,67 g, 30,00 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional.

Etapa 2: 4-(2-fluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (1,20 g, 30,00 mmol), 2-fluorobencilfosfonato de dietilo (7,39 g, 30,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,98 g, 25,00 mmol) en 15 ml de THF anhidro para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,76 g, 37,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 236,0 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₇H₂₂FNO₂: 291,16; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,02 - 7,10 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,51 - 3,54 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,40 - 3,43 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,35-2,37 (m, 4H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(2-fluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(2-fluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,76 g, 9,47 mmol) y Pd/C al 10 % (0,30 g) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 238,1 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₇H₂₄FNO₂: 291,16.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(2-fluorobencil)piperidina

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(2-fluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,78 g, 9,47 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 20 ml, 88,00 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2-fluorobencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,19 g, 6,76 mmol), clorhidrato de 4-(2-fluorobencil)piperidina (2,18 g, 9,47 mmol), EtOAc (30 ml) y TEA (2,46 g, 24,35 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(2-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina

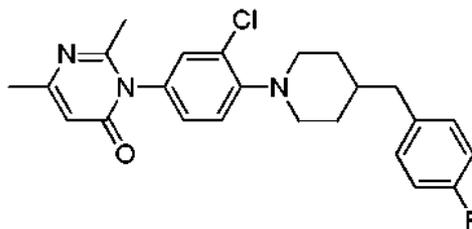
20 Se añadió una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2-fluorobencil)piperidina (2,36 g, 6,77 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 30 ml/30 ml) en polvo de hierro desactivado (3,78 g, 67,70 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,07 g, 96,0 %).

Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(2-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(2-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina (956 mg, 3,00 mmol), trimetilaluminio (5,0 ml, 10,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (707 mg, 4,50 mmol) en tolueno (4 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (938 mg, 73,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 426,0 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O: 425,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 - 7,13 (m, 3H), 7,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 35,9, 10,6 Hz, 2H), 2,76 - 2,52 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,72 (d, J = 21,3 Hz, 3H), 1,60 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 7: 3-(3-cloro-4-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



40 Etapa 1: 4-fluorobencilfosfonato de dietilo

Una mezcla de fosfito de trietilo (3,03 g, 18,25 mmol) y 1-(bromometil)-4-fluorobenceno (3,00 g, 15,87 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional.

Etapa 2: 4-(4-fluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 A una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,53 g, 12,70 mmol), 4-fluorobencilfosfonato de dietilo (3,91 g, 15,88 mmol) y THF (50 ml) se le añadió una solución de *terc*-butanolato de potasio (1,96 g, 17,47 mmol) en THF anhidro (20 ml) gota a gota en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,63 g, 91,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 236,2 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₇H₂₂FNO₂: 291,16; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 3,45 -

3,35 (m, 2H), 2,42 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(4-fluorobencil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(4-fluorobenciliden) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,63 g, 15,89 mmol) y Pd/C al 10 % (0,23 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color blanco (4,66 g, 100 %).

Etapa 4: clorhidrato de 4-(4-fluorobencil) piperidina

- 10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(4-fluorobencil) piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,66 g, 15,88 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 30 ml, 132,0 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,65 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.) m/z: 194,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₂H₁₇ClFN: 229,10.

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(4-fluorobencil) piperidina

- 20 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (2,79 g, 15,89 mmol), clorhidrato de 4-(4-fluorobencil) piperidina (3,65 g, 15,89 mmol) y TEA (5,62 g, 9,70 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,05 g, 19,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM (IEN, ion pos.) m/z: 349,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈ClFN₂O₂: 348,10.

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(4-fluorobencil) piperidin-1-il) anilina

- 30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(4-fluorobencil) piperidina (1,05 g, 3,01 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 15 ml/15 ml), que se añadió en polvo de hierro desactivado (1,68 g, 30,10 mol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (439 mg, 45,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

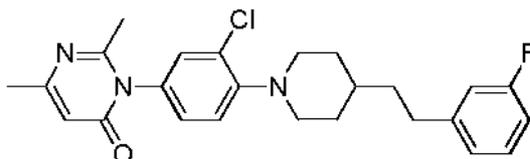
35 EM (IEN, ion pos.) m/z: 319,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂: 318,13.

Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(4-fluorobencil) piperidin-1-il) fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

- 40 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 usando 3-cloro-4-(4-(4-fluorobencil) piperidin-1-il) anilina (439 mg, 1,38 mmol), trimetilaluminio (2,8 ml, 5,60 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (259 mg, 1,65 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (85 mg, 14,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM (IEN, ion pos.) m/z: 426,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O: 425,17; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 3H), 7,00 (dt, $J = 17,5, 5,6$ Hz, 3H), 6,27 (s, 1H), 3,43 (dd, $J = 35,9, 11,0$ Hz, 2H), 2,68 (td, $J = 11,4, 1,9$ Hz, 1H), 2,58 (t, $J = 10,1$ Hz, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,74 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,55 - 1,42 (m, 3H).

50 Ejemplo 8: 3-(3-cloro-4-(4-(3-fluorofenil) piperidin-1-il) fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: Bromuro de (3-fluorobencil) trifenilfosfonio

- 55 Una mezcla de 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (1,89 g, 10,00 mmol), trifenilfosfina (2,75 g, 10,50 mmol) y tolueno (50 ml) se calentó a 80 °C y se agitó durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,50 g, 75 %).

Etapa 2: (E)-1-bencil-4-(3-fluoroestiril)piperidina

A una mezcla de bromuro de (3-fluorobencil)trifenilfosfonio (3,50 g, 7,80 mmol), 1-bencilpiperidin-4-carbaldehído (1,90 g, 9,36 mmol) y DMF (40 ml) se le añadió NaH al 60 % (468 mg, 11,70 mmol) en baño de hielo. La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml x 3), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (15 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 6/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,80 g, 78,1 %).

Etapa 3: 4-(3-fluorofenetil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de (E)-1-bencil-4-(3-fluoroestiril)piperidina (1,80 g, 6,10 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) y Pd/C al 10 % (0,36 g) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorofenetil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (890 mg, 5,07 mmol), 4-(3-fluorofenetil)piperidina (1,26 g, 6,08 mmol) y TEA (1,54 g, 15,20 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,14 g, 62,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 363,2 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₀ClFN₂O₂: 362,12.

Etapa 5: 3-cloro-4-(4-(3-fluorofenetil)piperidin-1-il)anilina

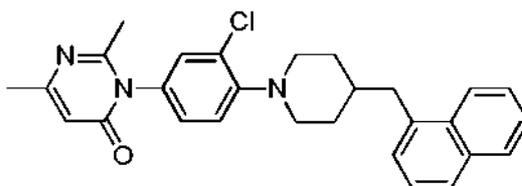
A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorofenetil)piperidina (1,14 g, 3,10 mmol) en una mezcla disolvente de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,75 g, 31,40 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (0,93 g, 88,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 333,2 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₂ClFN₂: 332,15.

Etapa 6: 3-(3-cloro-4-(4-(3-fluorofenetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3-fluorofenetil)piperidin-1-il)anilina (925 mg, 2,78 mmol), trimetilaluminio (5,0 ml, 10,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (655 mg, 4,17 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (776 mg, 63,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 440,0 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₇ClFN₃O: 439,18; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,46 (dd, J = 39,1, 11,3 Hz, 2H), 2,77 - 2,56 (m, 4H), 2,30 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,85 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 2H), 1,57 - 1,40 (m, 3H).

Ejemplo 9:**3-(3-cloro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapa 1: (naftaten-1-ilmetil)fosfonato de dietilo**

Una mezcla de fosfito de trietilo (955 mg, 5,75 mmol) y 1-(bromometil)naftaleno (1,11 g, 5,00 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 279,2 (M+1); masa exacta de C₁₅H₁₉O₃P: 278,11.

Etapa 2: 4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 7 usando *terc*-butanolato de potasio (673 mg, 6,00 mmol), (naftalen-1-ilmetil)fosfonato de dietilo (1,39 g, 5,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (797 mg, 4,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (865 mg, 62,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (dd, *J* = 6,1, 3,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 6,3, 3,3 Hz, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,39 - 3,32 (m, 2H), 2,47 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,62 g, 5,00 mmol) y Pd/C al 10 % (0,16 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color blanco (1,24 g, 76,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM (IEN, ion pos.)m/z: 270,2 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₂₁H₂₇NO₂: 325,20.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(naftalen-1-ilmetil)piperidina

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 2,77 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 5,2 ml, 22,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (668 mg, 92,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)m/z: 226,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₆H₂₀ClN: 261,13.

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(naftalen-1-ilmetil)piperidina

35 A una suspensión de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (486 mg, 2,77 mmol), clorhidrato de 4-(naftalen-1-ilmetil)piperidina (725 mg, 2,77 mmol) en CH₃CN (15 ml) se le añadió carbonato potásico (1,34 g, 9,70 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 30/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (600 mg, 56,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 381,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₁ClN₂O₂: 380,13.

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)anilina

45 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(naftalen-1-ilmetil)piperidina (535 mg, 1,40 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 6 ml/6 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (784 mg, 14,05 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (585 mg, 119,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

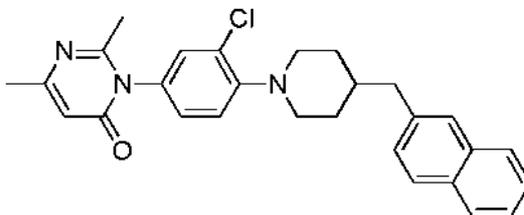
50 EM (IEN, ion pos.)m/z: 351,1 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₃ClN₂: 350,15.

Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)anilina (585 mg, 1,67 mmol), trimetilaluminio (3,3 ml, 6,6 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (314 mg, 2,00 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (253 mg, 33,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

60 EM (IEN, ion pos.)m/z: 458,1 (M+1); masa exacta de C₂₈H₂₈ClN₃O: 457,19; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 14,6, 6,9 Hz, 2H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (dt, *J* = 8,5, 5,3 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 3,36 (dd, *J* = 31,0, 11,3 Hz, 2H), 3,02 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,51 (dt, *J* = 29,2, 11,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 3H).

65

Ejemplo 10:**3-(3-cloro-4-(4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5

Etapa 1: (naftalen-2-ilmetil)fosfonato de dietilo

10 Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 2-(bromometil)naftaleno (2,21 g, 10,00 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional.

Etapa 2: 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), (naftalen-2-ilmetil)fosfonato de dietilo (2,78 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,21 g, 68,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,39 (s, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,21 g, 6,83 mmol) y Pd/C al 10 % (0,22 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,02 g, 90,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)*m/z*: 270,2 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₂₁H₂₇NO₂: 325,20.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,02 g, 6,21 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,3 mol/l, 10 ml, 43,35 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,39 g, 85,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)*m/z*: 226,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₆H₂₀ClN: 261,13.

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,47 g, 8,39 mmol), carbonato potásico (3,48 g, 25,16 mmol) y clorhidrato de 4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina (1,89 g, 8,39 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,05 g, 32,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,85 - 7,76 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (dq, *J* = 6,8, 5,5 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,58 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,83 - 2,67 (m, 4H), 1,84 (dd, *J* = 21,3, 8,5 Hz, 3H), 1,25 (s, 2H).

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-il)anilina

55 Se añadió una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(naftalen-2-ilmetil)piperidina (1,05 g, 2,76 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) en polvo de hierro desactivado (1,54 g, 27,60 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (909 mg, 94,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

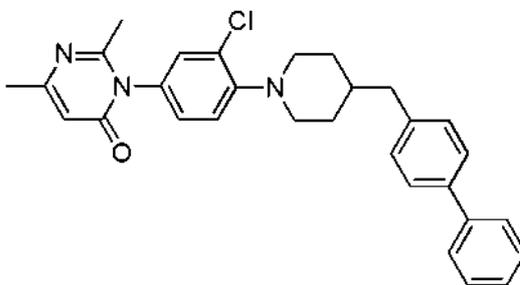
EM (IEN, ion pos.)*m/z*: 351,1 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₃ClN₂: 350,15.

Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(naftalen-2-ilmetil)piperidin-1-il)anilina (909 mg, 2,59 mmol), trimetilaluminio (5,2 ml, 10,4 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (489 mg, 3,11 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (613 mg, 51,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 458,2 (M+1); masa exacta de C₂₈H₂₈ClN₃O: 457,19; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (t, J = 9,4 Hz, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 37,8, 12,0 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 2,64 (dt, J = 36,3, 10,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,80 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 1,36 - 1,26 (m, 2H).

Ejemplo 11:**3-(4-(4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapa 1: ([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)fosfonato de dietilo**

Una mezcla de fosfito de trietilo (2,81 g, 17,00 mmol) y 4-(bromometil)-1,1'-bifenilo (2,47 g, 10,00 mmol) se calentó a 88 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional.

Etapa 2: 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (0,40 g,

10,00 mmol), ([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)fosfonato de dietilo (3,04 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,05 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,66 g, 8,33 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,70 g, 58,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 294,2 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₂₃H₂₇NO₂: 349,20.

Etapa 3: 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 4,86 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) y Pd/C al 10 % (0,20 g) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 296,2 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₂₃H₂₉NO₂: 351,22.

Etapa 4: clorhidrato de 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,71 g, 4,86 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 10 ml, 44,00 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 5: 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (710 mg, 4,04 mmol), clorhidrato de 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidina (1,40 g, 4,85 mmol) y TEA (1,47 g, 14,56 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,04 g, 63,2 %).

Etapla 6: 4-(4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina

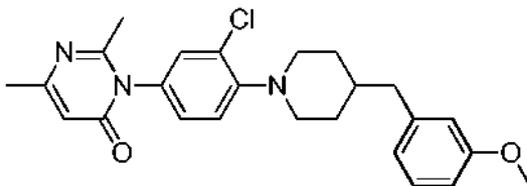
A una solución de 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina (1,04 g, 2,56 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (v/v = 40 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,43 g, 25,60 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (868 mg, 90,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 377,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClN₂: 376,17.

Etapla 7:**3-(4-(4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 4-(4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina (868 mg, 2,30 mmol), trimetilaluminio (4,0 ml, 8,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (543 mg, 3,45 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (843 mg, 75,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 484,2 (M+1); masa exacta de C₃₀H₃₀ClN₃O: 483,21; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,45 (dd, J = 37,7, 11,7 Hz, 2H), 2,76 - 2,54 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,87 - 1,67 (m, 3H), 1,54 (dt, J = 11,5, 8,2 Hz, 2H).

Ejemplo 12: 3-(3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**Etapla 1: 3-metoxibencilfosfonato de dietilo**

Una mezcla de fosfito de trietilo (1,45 g, 8,70 mmol) y 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (1,50 g, 7,50 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente para dar un aceite de color amarillo (1,84 g, 95,9 %). La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 259,2 (M+1); masa exacta de C₁₂H₁₉O₄P: 258,10.

Etapla 2: 4-(3-metoxibenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (692 mg, 28,80 mmol), 3-metoxibencilfosfonato de dietilo (1,84 g, 7,20 mmol), 15-corona-5 (0,5 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,16 g, 5,80 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,65 g, 93,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 248,2 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₈H₂₅NO₃: 303,18.

Etapla 3: 4-(3-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(3-metoxibenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,65 g, 5,45 mmol) y Pd/C al 10 % (0,06 g) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,65 g, 99,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 250,1 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₈H₂₇NO₃: 305,20.

Etapla 4: clorhidrato de 4-(3-metoxibencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(3-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,65 g, 5,40 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,45 mol/l,

13,0 ml, 54,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,30 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 206,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₃H₂₀ClNO: 241,12.

5

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-metoxibencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando clorhidrato de 4-(3-metoxibencil)piperidina (1,30 g, 5,40 mmol), carbonato potásico (2,56 g, 18,50 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (948 mg, 5,40 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,94 g, 99,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10

EM (IEN, ion pos.)m/z: 361,2 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₁ClN₂O₃: 360,12.

15

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-metoxibencil)piperidina (1,94 g, 5,40 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/5 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,80 g, 32,40 mol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (1,20 g, 67,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20

EM (IEN, ion pos.)m/z: 331,0 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₃ClN₂O: 330,15.

25

Etapa 7: N-(3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)anilina (1,20 g, 3,62 mmol) y 4-metilenooxetan-2-ona (620 mg, 7,38 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,00 g, 66,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM (IEN, ion pos.)m/z: 415,2 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₇ClN₂O₃: 414,17.

Etapa 8: (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida

Una mezcla de N-(3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida (1,00 g, 2,41 mmol), MeOH (20 ml) y una solución de NH₃ en MeOH (7 mol/l, 2,0 ml, 14,0 mmol) se agitó a ta durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo rojizo (1,00 g, 99,8 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

Etapa 9: 3-(3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 partiendo de una solución de (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-(4-(3-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida (1,00 g, 2,41 mmol) en ortoacetato de trietilo (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (400 mg, 39,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45

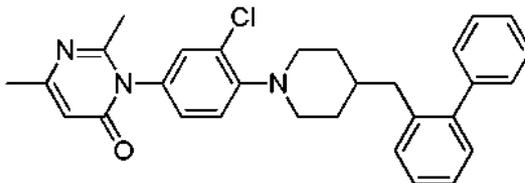
EM (IEN, ion pos.)m/z: 438,2 (M+1); C₂₅H₂₈ClN₃O₂: 437,19; y
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 6,77 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 6,22 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 2,66 - 2,53 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 1,45 - 1,31 (m, 2H).

50

Ejemplo 13:

3-(4-(4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

55



Etapa 1: ([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)fosfonato de dietilo

60 Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 2-(bromometil)-1,1'-bifenilo (2,47 g, 10,00 mmol) se agitó en

atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 305,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₂₁O₃P: 304,12.

Etapa 2: 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), ([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)fosfonato de dietilo (3,04 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,97 g, 56,2 %).

Etapa 3: 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc* butilo

15 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,97 g, 5,62 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) y Pd/C al 10 % (0,20 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,91 g, 96,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM (IEN, ion pos.)m/z: 296,0 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₂₃H₂₉NO₂: 351,22.

Etapa 4: clorhidrato de 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidina

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,91 g, 5,47 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,3 mol/l, 10,0 ml, 43,35 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,55 g, 112,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)m/z: 252,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₈H₂₂ClN: 287,14.

Etapa 5: 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil) piperidina

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,08 g, 6,17 mmol), carbonato potásico (4,26 g, 30,83 mmol) y clorhidrato de 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidina (1,55 g, 6,17 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,45 g, 57,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 (dd, *J* = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 2H), 8,03 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,32 (ddt, *J* = 9,6, 8,1, 5,8 Hz, 6H), 7,23 (dt, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 4H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 1,35 - 1,21 (m, 4H).

Etapa 6: 4-(4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidin-1-il)-3-cloroanilina

45 A una solución de 4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil) piperidina (1,45 g, 3,56 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,99 g, 35,63 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo claro (1,25 g, 93,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

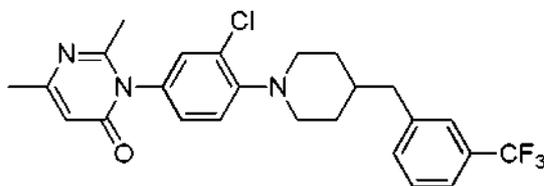
50 EM (IEN, ion pos.)m/z: 377,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClN₂: 376,17.

Etapa 7:

3-(4-(4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 4-(4-([1,1'-bifenil]-2-ilmetil) piperidin-1-il)-3-cloroanilina (1,25 g, 3,32 mmol), trimetilaluminio (6,6 ml, 13,20 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (522 mg, 3,32 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (463 mg, 28,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

60 EM (IEN, ion pos.)m/z: 484,2 (M+1); masa exacta de C₃₀H₃₀ClN₃O: 483,21; y
 65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 5H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,31 (dd, *J* = 41,3, 12,0 Hz, 2H), 2,64 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,50 (dt, *J* = 21,3, 9,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (dd, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 4H).

Ejemplo 14:**3-(3-cloro-4-(4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5

Etapa 1: 3-(trifluorometil)bencilfosfonato de dietilo

10 Una mezcla de fosfito de trietilo (1,60 g, 9,62 mmol) y 1-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (2,00 g, 8,37 mmol) se agitó en atmósfera de N₂ a 87 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 297,1 (M+1); masa exacta de C₁₂H₁₆F₃O₃P: 296,08.

Etapa 2: 4-(3-(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,53 g, 7,67 mmol), 3-(trifluorometil)bencilfosfonato de dietilo (2,84 g, 9,59 mmol) y *terc*-butanolato de potasio (1,13 g, 10,07 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 286,0 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₈H₂₂F₃NO₂: 341,16.

Etapa 3: 4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(3-(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,54 g, 7,44 mmol) y Pd/C al 10 % (0,25 g) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 288,0 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₈H₂₄F₃NO₂: 343,18.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidina

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,37 g, 6,90 mmol) en EtOAc (50 ml) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 15,7 ml, 69,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,76 g, 91,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 244,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₃H₁₇ClF₃N: 279,10.

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidina

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,10 g, 6,29 mmol), carbonato potásico (3,04 g, 22,02 mmol) y clorhidrato de 4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidina (1,76 g, 6,29 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50 EM (IEN, ion pos.)m/z: 399,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₁₈ClF₃N₂O₂: 398,10.

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)anilina

55 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidina (1,60 g, 4,00 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,24 g, 40,00 mol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo claro (1,40 g, 94,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

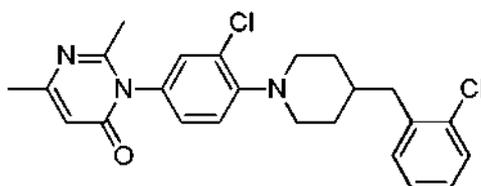
60 EM (IEN, ion pos.)m/z: 369,1 (M+1); masa exacta de C₁₀H₂₀ClF₃N₂: 368,13.

Etapas 7:**3-(3-cloro-4-(4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)anilina (1,40 g, 3,80 mmol), trimetilaluminio (7,6 ml, 15,20 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (716 mg, 4,56 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,00 g, 55,2 %).

10 El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 476,1 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₅ClF₃N₃O: 475,16; y
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,56 (d, *J* = 12,7 Hz, 4H), 7,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 2,76 - 2,55 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,69 (t, *J* = 11,5 Hz, 3H), 1,50 - 1,33 (m, 2H).

Ejemplo 15: 3-(3-cloro-4-(4-(2-clorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

20

Etapas 1: 4-(2-clorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 15,21 mmol) y 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (30,0 ml, 15,00 mmol, 0,5 mol/l en THF) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a la mezcla se le añadió 1-bromo-2-clorobenceno (2,77 g, 14,45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (330 mg, 0,45 mmol), 30 ml de DMF, 5 ml de H₂O y carbonato potásico (2,50 g, 18,25 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y a la mezcla se le añadió H₂O (100 ml). La mezcla se ajustó a pH 11 con solución acuosa de NaOH al 10 % y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml) por turnos, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,00 g, 84,9 %).

Etapas 2: clorhidrato de 4-(2-clorobencil)piperidina

35 A una solución de 4-(2-clorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,53 g, 5,09 mmol) en EtOAc (30 ml) se le añadió una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 17,6 ml, 77,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc (30 ml), se secó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (2,00 g, 62,9 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 210,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₂H₁₇Cl₂N: 245,07.

Etapas 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2-clorobencil)piperidina

45 A una solución de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (0,64 g, 3,66 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadieron TEA (1,23 g, 12,18 mmol) y clorhidrato de 4-(2-clorobencil)piperidina (1,00 g, 4,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 8/1) para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (0,50 g, 33,7 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos: EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂: 364,07.

Etapas 4: 3-cloro-4-(4-(2-clorobencil)piperidin-1-il)anilina

55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2-clorobencil)piperidina (0,50 g, 1,37 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (0,77 g, 13,70 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (450 mg, 98,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos

60

espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀Cl₂N₂: 334,10.

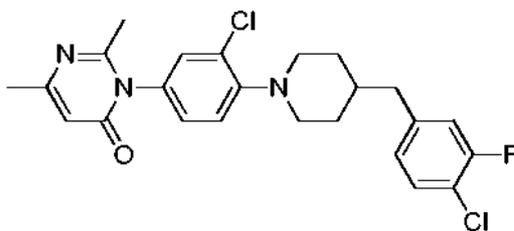
5 **Etapa 5: 3-(3-cloro-4-(4-(2-clorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(2-clorobencil)piperidin-1-il)anilina (800 mg, 2,39 mmol), trimetilaluminio (4,8 ml, 9,60 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (450 mg, 2,86 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (400 mg, 37,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅Cl₂N₃O: 441,14; y
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 3H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 36,0, 11,2 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,64 (dtd, J = 41,4, 11,6, 2,2 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 0,4 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 3H), 1,60 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 16:

20 **3-(3-cloro-4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**



25 **Etapa 1: 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 salvo que se usó 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,17 g, 11,00 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (22 ml, 11,00 mmol, 0,5 mol/l en THF), 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (2,09 g, 10,00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0,30 mmol) y carbonato potásico (1,80 g, 1,30 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,35 g, 41,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 272,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₇H₂₃ClFNO₂: 327,14.

35 **Etapa 2: clorhidrato de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,23 g, 3,75 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 4,0 ml, 17,60 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 229,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₂H₁₆Cl₂FN: 263,06.

45 **Etapa 3: 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (598 mg, 3,41 mmol), clorhidrato de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina (991 mg, 3,75 mmol) y TEA (1,03 g, 10,22 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,00 g, 76,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 384,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₇Cl₂FN₂O₂: 382,07.

55 **Etapa 4: 3-cloro-4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina**

A una solución de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina (1,00 g, 2,61 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (v/v = 15 ml/5 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,46 g, 26,10 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 para dar un sólido de color amarillo (820 mg, 89,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 354,0 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₉Cl₂FN₂: 352,09.

Etapa 5:**3-(3-cloro-4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina (740 mg, 2,09 mmol), trimetilaluminio (4,2 ml, 8,40 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (494 mg, 3,14 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (669 mg, 69,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

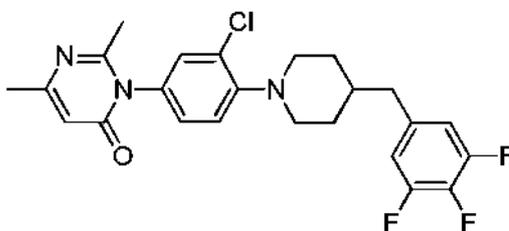
10

EM (IEN, ion pos.)m/z: 460,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₄Cl₂FN₃O: 459,13; y
 RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 10,0, 1,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,46 (dd, J = 53,5, 12,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,66 - 2,56 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,69 (tdd, J = 11,0, 7,4, 3,7 Hz, 3H), 1,53 (dd, J = 22,3, 10,2 Hz, 2H).

15

Ejemplo 17:**3-(3-cloro-4-(4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

20

**Etapa 1: 3,4,5-trifluorobencilfosfonato de dietilo**

25 Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 5-(bromometil)-1,2,3-trifluorobenceno (2,25 g, 10,00 mmol) se agitó a 87 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)m/z: 283,1 (M+1); masa exacta de C₁₁H₁₄F₃O₃P: 282,06.

Etapa 2: 4-(3,4,5-trifluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), 3,4,5-trifluorobencilfosfonato de dietilo (2,82 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,04 g, 62,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 272,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₇H₂₀F₃NO₂: 327,14; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,78 (dd, J = 8,3, 6,7 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 3,55 - 3,37 (m, 4H), 2,36 (dt, J = 35,8, 5,6 Hz, 4H), 1,48 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(3,4,5-trifluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,76 g, 9,47 mmol) en una mezcla disolvente de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) y Pd/C al 10 % (0,12 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,02 g, 98,4 %).

Etapa 4: clorhidrato de 4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidina

55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,02 g, 6,13 mmol) en 30 ml de EtOAc y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 10,0 ml, 44,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,63 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 230,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₂H₁₅ClF₃N: 265,08.

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,08 g, 6,13 mmol), clorhidrato de 4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidina (1,63 g, 6,13 mmol) y carbonato potásico (3,39 g, 24,54 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,11 g, 94,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 385,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₆ClF₃N₂O₂: 384,09;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 3,58 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 2,73 (dd, J = 12,0, 10,3 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 3H), 1,49 (ddd, J = 14,9, 12,2, 4,5 Hz, 2H).

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidina (2,22 g, 5,77 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 30 ml/30 ml), se le añadió polvo de hierro desactivado (3,22 g, 57,70 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (2,02 g, 99,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

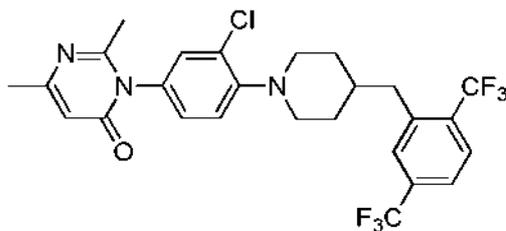
EM (IEN, ion pos.)m/z: 355,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈ClF₃N₂: 354,11.

Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3,4,5-trifluorobencil)piperidin-1-il)anilina (2,03 g, 5,72 mmol), trimetilaluminio (12,0 ml, 24,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,08 g, 6,87 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,36 g, 51,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 462,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₃ClF₃N₃O: 461,15; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 33,5, 12,0 Hz, 2H), 2,69 (dd, J = 11,5, 9,6 Hz, 1H), 2,64 - 2,50 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,71 (dd, J = 17,8, 8,3 Hz, 2H), 1,57 - 1,42 (m, 3H).

Ejemplo 18:**3-(4-(4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapa 1: 2,5-bis(trifluorometil)bencilfosfonato de dietilo**

Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 2-(bromometil)-1,4-bis(trifluorometil)benzoceno (3,07 g, 10,00 mmol) se agitó a 87 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,1 (M+1); masa exacta de C₁₃H₁₅F₆O₃P: 364,07.

Etapa 2: 4-(2,5-bis(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), 2,5-bis(trifluorometil)bencilfosfonato de dietilo (3,64 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,48 g, 60,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 354,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₉H₂₁F₆NO₂: 409,15; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,59 -

3,47 (m, 2H), 3,43 - 3,31 (m, 2H), 2,37 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 3: 4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(2,5-bis(trifluorometil)benciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,48 g, 6,06 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) y Pd/C al 10 % (0,13 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,45 g, 98,3 %).

10 **Etapa 4: clorhidrato de 4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,45 g, 5,96 mmol) en 50 ml de EtOAc y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 10,0 ml, 44,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,13 g, 103 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 312,1 (M+1-HCl); masa exacta de $C_{14}H_{16}ClF_6N$: 347,09.

20 **Etapa 5: 4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,08 g, 6,13 mmol), clorhidrato de 4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidina (2,13 g, 6,13 mmol) y carbonato potásico (3,39 g, 24,54 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,51 g, 87,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 467,1 (M+1); masa exacta de $C_{20}H_{17}ClF_6N_2O_2$: 466,09; y
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 9,4$ Hz, 2H), 7,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 11,3$ Hz, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 3H), 1,66 - 1,57 (m, 2H).

30 **Etapa 6: 4-(4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina**

A una suspensión de una solución de 4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina (2,51 g, 5,38 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (3,00 g, 53,77 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (2,36 g, 100,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 437,2 (M+1); masa exacta de $C_{20}H_{19}Cl_2N_2$: 436,11.

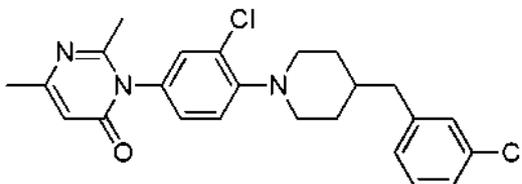
40 **Etapa 7:**

3-(4-(4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 4-(4-(2,5-bis(trifluorometil)bencil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina (2,36 g, 5,40 mmol), trimetilaluminio (11,0 ml, 22,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,02 g, 6,48 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N_2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,60 g, 54,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50 EM (IEN, ion pos.)m/z: 544,1 (M+1); masa exacta de $C_{26}H_{24}ClF_6N_3O$: 543,15; y
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,46 (dd, $J = 38,3, 12,0$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,65 (dt, $J = 43,5, 10,9$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,76 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H), 1,62 - 1,52 (m, 2H).

55 **Ejemplo 19: 3-(3-cloro-4-(4-(3-clorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**



Etapa 1: 4-(3-clorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,00 g, 20,28 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (40,0 ml, 20,00 mmol, 0,5 mol/l en THF), 1-bromo-3-clorobenceno (3,69 g, 19,26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (445 mg, 0,60 mmol) y carbonato potásico (3,35 g, 24,30 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,73 g, 59,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 254,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₇H₂₄ClNO₂: 309,15.

Etapa 2: clorhidrato de 4-(3-clorobencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 15 usando 4-(3-clorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 9,68 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 13,2 ml, 58,1 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,0 g, 84,0 %).

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-clorobencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 15 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,28 g, 7,31 mmol), TEA (2,47 g, 24,30 mmol) y clorhidrato de 4-(3-clorobencil)piperidina (2,00 g, 8,12 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,20 g, 74,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂: 364,07.

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-(3-clorobencil)piperidin-1-il)anilina

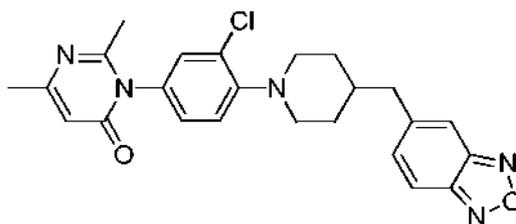
Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-clorobencil)piperidina (2,20 g, 6,02 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (v/v = 10 ml/10 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (3,36 g, 60,20 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,90 g, 94,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,0 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀Cl₂N₂: 334,10.

Etapa 5: 3-(3-cloro-4-(4-(3-clorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3-clorobencil)piperidin-1-il)anilina (1,90 g, 5,67 mmol), trimetilaluminio (8,5 ml, 17,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,07 g, 6,80 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,90 g, 52,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅Cl₂N₃O: 441,14; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 36,2, 11,4 Hz, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,51 (cd, J = 11,7, 3,7 Hz, 2H).

Ejemplo 20:**3-(4-(4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapa 1: (benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)fosfonato de dietilo**

Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 5-(bromometil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (2,13 g, 10,00 mmol) se agitó a 87 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se

caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 271,0 (M+1); masa exacta de C₁₁H₁₅N₂O₄P: 270,08.

5 Etapa 2: 4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), (benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil)fosfonato de dietilo (2,70 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,69 g, 85,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 260,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₇H₂₁N₃O₃: 315,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (dt, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,44 (dd, *J* = 13,9, 8,1 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,40 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

15 Etapa 3: 4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,69 g, 8,53 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (v/v = 25 ml/25 ml) y Pd/C al 10 % (0,14 g) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (670 mg, 24,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 262,2 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₇H₂₃N₃O₃: 317,17.

25 Etapa 4: clorhidrato de 5-(piperidin-4-ilmetil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (670 mg, 2,11 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 5,0 ml, 22,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (551 mg, 103 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 218,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₂H₁₆ClN₃O: 253,10.

35 Etapa 5: 5-((1-(2-cloro-4-nitrofenil) piperidin-4-il)metil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (457 mg, 2,61 mmol), clorhidrato de 5-(piperidin-4-ilmetil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (551 mg, 2,17 mmol) y carbonato potásico (900 mg, 6,51 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (731 mg, 90,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,59 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 4H), 1,82 (d, *J* = 13,1 Hz, 3H), 1,66 - 1,56 (m, 2H).

45 Etapa 6: 4-(4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) piperidin-1-il)-3-cloroanilina

A una solución de 5-((1-(2-cloro-4-nitrofenil) piperidin-4-il)metil)benzo[c][1,2,5]oxadiazol (731 mg, 1,96 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml), se le añadió polvo de hierro desactivado (1,10 g, 19,61 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (662 mg, 98,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 343,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₉ClN₄O: 342,12.

55 Etapa 7:

3-(4-(4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 4-(4-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-ilmetil) piperidin-1-il)-3-cloroanilina (662 mg, 1,93 mmol), trimetilaluminio (4,8 ml, 9,60 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (364 mg, 2,32 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (397 mg, 45,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

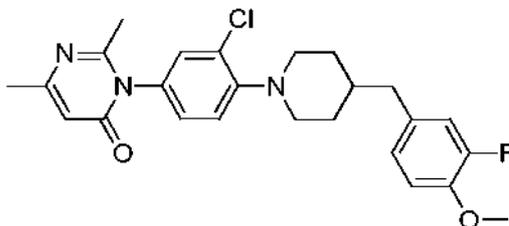
EM (IEN, ion pos.)m/z: 450,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₄ClN₅O₂: 449,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H),

7,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,51 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,77 - 2,56 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 1,66 - 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 21:

5

3-(3-cloro-4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



10 **Etapa 1: 3-fluoro-4-metoxibencilfosfonato de dietilo**

Una mezcla de fosfito de trietilo (1,91 g, 11,50 mmol) y 4-(bromometil)-2-fluoro-1-metoxibenceno (2,19 g, 10,00 mmol) se agitó a 87 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional.

15

Etapa 2: 4-(3-fluoro-4-metoxibenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando NaH al 60 % (480 mg, 12,00 mmol), 3-fluoro-4-metoxibencilfosfonato de dietilo (2,76 g, 10,00 mmol), 15-corona-5 (0,1 ml) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,99 g, 10,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,45 g, 45,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20

EM (IEN, ion pos.)m/z: 266,2 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₈H₂₄FNO₃: 321,17.

25 **Etapa 3: 4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(3-fluoro-4-metoxibenciliden)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,45 g, 4,50 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/30 ml) y Pd/C al 10 % (0,13 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (1,08 g, 74,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM (IEN, ion pos.)m/z: 268,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₈H₂₆FNO₃: 323,19.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidina

35

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 15 usando 4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,08 g, 3,33 mmol) en EtOAc (50 ml) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 4,0 ml, 17,6 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (845 mg, 97,7 %).

40

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (571 mg, 3,25 mmol), clorhidrato de 4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidina (845 mg, 3,25 mmol) y carbonato potásico (2,25 g, 16,27 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,16 g, 94,1 %).

45

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidina (1,16 g, 3,06 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (25 ml/25 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,71 g, 30,62 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (1,12 g, 104,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

EM (IEN, ion pos.)m/z: 349,2 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₂ClFN₂O: 348,14.

55

Etapa 7:

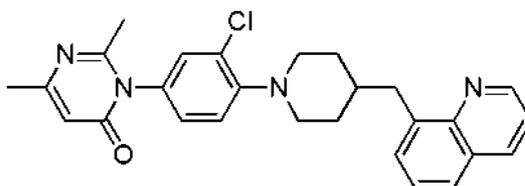
3-(3-cloro-4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3-fluoro-4-metoxibencil)piperidin-1-il)anilina (1,12 g, 3,21 mmol), trimetilaluminio (6,5 ml, 13,0 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (606 mg, 3,85 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (239 mg, 16,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 456,3 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₇ClFN₃O₂: 455,18; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,83 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,48 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,38 (s, 1H), 2,63 (d, J = 38,3 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,76 - 1,70 (m, 3H), 1,65 (s, 2H).

Ejemplo 22:

3-(3-cloro-4-(4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: (quinolin-8-ilmetil)fosfonato de dietilo

Una mezcla de fosfito de trietilo (1,73 g, 10,40 mmol) y 8-(bromometil)quinolina (2,00 g, 9,00 mmol) se agitó a 87 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna operación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 280,2 (M+1); masa exacta de C₁₄H₁₈NO₃P: 279,10.

Etapa 2: 4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 3 usando (quinolin-8-ilmetil)fosfonato de dietilo (2,50 g, 9,00 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,44 g, 7,20 mmol) y *tert*-butanolato de potasio (1,97 g, 17,55 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (2,33 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 325,3 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₄N₂O₂: 324,18.

Etapa 3: 4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando una solución de 4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,33 g, 7,20 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) y Pd/C al 10 % (0,20 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,00 g, 85,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 327,3 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₆N₂O₂: 326,20.

Etapa 4: clorhidrato de 8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,00 g, 7,70 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,45 mol/l, 17,5 ml, 77,9 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (sin desecación) (2,30 g, 113,7 %).

Etapa 5: 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)quinolina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 usando clorhidrato de 8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina (2,30 g, 8,80 mmol), carbonato potásico (4,26 g, 30,88 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,55 g, 8,80 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,95 g, 87,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 382,1 (M+1); masa exacta de C₂₁H₂₀ClN₃O₂: 381,12.

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)quinolina (2,95 g, 7,80 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,62 g, 46,80 mol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,60 g, 21,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 352,1 (M+1); masa exacta de C₂₁H₂₂ClN₃: 351,15.

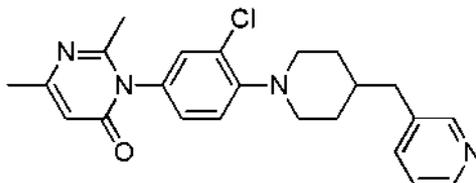
10 Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(quinolin-8-ilmetil)piperidin-1-il)anilina (0,60 g, 1,71 mmol), trimetilaluminio (3,5 ml, 7,0 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (295 mg, 1,88 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,10 g, 18,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 459,1 (M+1); masa exacta de C₂₇H₂₇ClN₄O: 458,19; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,96 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,51 - 3,33 (m, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 2,62 (ddd, J = 47,7, 11,7, 9,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,44 - 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 23:

25

3-(3-cloro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**30 Etapa 1: 4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 20,28 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (40,0 ml, 20,00 mmol, 0,5 mol/l en THF), 3-bromopiridina (3,52 g, 22,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (445 mg, 0,60 mmol) y carbonato potásico (3,35 g, 24,30 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,56 g, 45,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 277,1 (M+1); masa exacta de C₁₆H₂₄N₂O₂: 276,18.

40 Etapa 2: clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetil)piridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,56 g, 9,26 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 10,4 ml, 45,8 mmol) para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)piridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,97 g, 9,26 mmol), TEA (2,81 g, 27,78 mmol) y clorhidrato de 3-(piperidin-4-ilmetil)piridina (1,63 g, 9,26 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,02 g, 33,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 332,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₈ClN₃O₂: 331,11.

55 Etapa 4: 3-cloro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)piridina (1,02 g, 3,07 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (v/v = 20 ml/30 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,72 g, 30,70 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el producto en bruto (0,75 g, 80,8 %) que se

60

usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 302,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₂₀ClN₃: 301,13.

5

Etapa 5: 3-(3-cloro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(piridin-3-ilmetil)piperidin-1-il)anilina (0,72 g, 2,48 mmol), trimetilaluminio (3,73 ml, 7,45 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (0,59 g, 3,73 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (306 mg, 30,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10

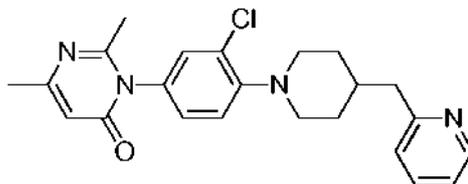
EM (IEN, ion pos.)m/z: 409,1 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₅ClN₄O: 408,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,20 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 35,9, 11,8 Hz, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,79 - 1,65 (m, 3H), 1,58 - 1,50 (m, 2H).

15

Ejemplo 24:

20

3-(3-cloro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,00 g, 20,28 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (40,0 ml, 20,00 mmol, 0,5 mol/l en THF), 2-bromopiridina (3,52 g, 22,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (445 mg, 0,60 mmol) y carbonato potásico (3,35 g, 24,30 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,30 g, 76,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM (IEN, ion pos.)m/z: 277,3 (M+1); masa exacta de C₁₆H₂₄N₂O₂: 276,18.

Etapa 2: clorhidrato de 2-(piperidin-4-ilmetil)piridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 15 usando una solución de 4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,30 g, 15,56 mmol) en 20 ml de EtOAc y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 21,2 ml, 93,3 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,14 g, 64,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

EM (IEN, ion pos.)m/z: 177,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₁H₁₇ClN₂: 212,11.

Etapa 3: 2-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)piridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 15 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,56 g, 8,88 mmol), TEA (3,00 g, 29,62 mmol) y clorhidrato de 2-(piperidin-4-ilmetil)piridina (2,10 g, 9,87 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,50 g, 76,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45

50

EM (IEN, ion pos.)m/z: 332,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₈ClN₃O₂: 331,11.

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 2-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)piridina (2,20 g, 6,63 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (3,70 g, 66,30 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (1,75 g, 87,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55

EM (IEN, ion pos.)m/z: 302,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₂₀ClN₃: 301,13.

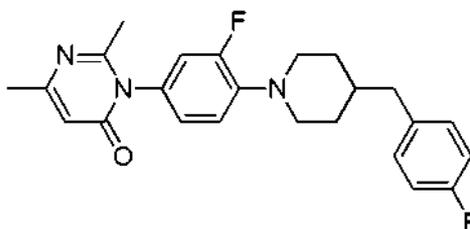
60

Etapa 5: 3-(3-cloro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(piridin-2-ilmetil)piperidin-1-il)anilina (1,74 g, 5,77 mmol), trimetilaluminio (11,5 ml, 23,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo ((1,09 g, 6,92 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,00 g, 43,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 409,1 (M+1); C₂₃H₂₅ClN₄O: 408,17; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,61 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 30,6, 11,5 Hz, 2H), 2,79 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (dtd, J = 25,5, 11,5, 2,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (ddd, J = 11,2, 7,2, 3,5 Hz, 1H), 1,76 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 2H).

Ejemplo 25: 3-(3-fluoro-4-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**Etapa 1: 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(4-fluorobencil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (741 mg, 4,66 mmol), TEA (2,36 g, 23,29 mmol) y clorhidrato de 4-(4-fluorobencil)piperidina (1,07 g, 4,66 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,54 g, 99,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 333,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈F₂N₂O₂: 332,13.

Etapa 2: 3-fluoro-4-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 2 usando una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(4-fluorobencil)piperidina (1,54 g, 4,63 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) y Pd/C al 10 % (0,15 g) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (945 mg, 67,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 303,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀F₂N₂: 302,16; y

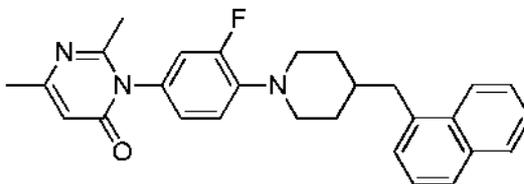
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,39 (ddd, J = 11,6, 11,0, 3,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,63 - 2,46 (m, 4H), 1,70 (dd, J = 12,5, 1,3 Hz, 2H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,40 (m, 2H).

Etapa 3: 3-(3-fluoro-4-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-fluoro-4-(4-(4-fluorobencil)piperidin-1-il)anilina (945 mg, 3,13 mmol), trimetilaluminio (6,5 ml, 13,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (590 mg, 3,75 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (362 mg, 28,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 410,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅F₂N₃O: 409,20; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 2H), 7,00 (dt, J = 15,3, 8,7 Hz, 3H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,54 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,75 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 1H), 1,50 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 26:**3-(3-fluoro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5

Etapa 1: 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(naftalen-1-ilmetil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (227 mg, 1,42 mmol), TEA (721 mg, 7,12 mmol) y clorhidrato de 4-(naftalen-1-ilmetil)piperidina (373 mg, 1,42 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (645 mg, 124,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15

EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₁FN₂O₂: 364,16.

Etapa 2: 3-fluoro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)anilina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 2 usando una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(naftalen-1-ilmetil)piperidina (645 mg, 1,77 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 25 ml/25 ml) y Pd/C al 10 % (65 mg) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (309 mg, 52,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₃FN₂: 334,18.

Etapa 3: 3-(3-fluoro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-fluoro-4-(4-(naftalen-1-ilmetil)piperidin-1-il)anilina (309 mg, 0,92 mmol), trimetilaluminio (2,0 ml, 4,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (174 mg, 1,11 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (111 mg, 27,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

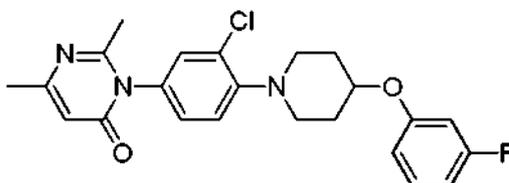
EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,2 (M+1); masa exacta de C₂₈H₂₈FN₃O: 441,22; y

35

RMN ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,52 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,34 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,52 (dd, J = 52,7, 12,2 Hz, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 2H), 2,74 - 2,59 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,82 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,63 (td, J = 12,2, 3,5 Hz, 2H).

Ejemplo 27:

40

3-(3-cloro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**Etapa 1: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ol**

Una mezcla de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (104,00 g, 592,44 mmol), piperidin-4-ol (71,91 g, 710,93 mmol), TEA (179,85 g, 1,78 mol) y EtOAc (500 ml) se calentó a 50 °C durante 50 horas. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 250 ml de DCM. La mezcla resultante se lavó con 1 mol/l de solución acuosa de ácido clorhídrico (240 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (25 g), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (143,61 g, 94,4 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

50

Etapla 2: 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo

A una mezcla de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ol (143,61 g, 559,48 mmol) y TEA (565,07 g, 5,59 mol) se le añadió cloruro de tosilo (106,00 g, 559,48 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (13,67 g, 111,90 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 4 horas. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 2000 ml de DCM. La mezcla resultante se lavó con agua (1000 ml x 2) y salmuera (1000 ml) por turnos. La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ (200 g), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (135,21 g, 58,8 %). El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapla 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorofenoxi)piperidina

A una suspensión de NaH al 60 % (584 mg, 14,60 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 3-fluorofenol (655 mg, 5,84 mmol) gota a gota a ta. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Después, a la mezcla se le añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (2,00 g, 4,87 mmol) en DMF (20 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta, se inactivó con agua (30 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 3) y salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ (10 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 20/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,91 g, 53,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 351,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₆ClFN₂O₃: 350,08.

Etapla 4: 3-cloro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)anilina

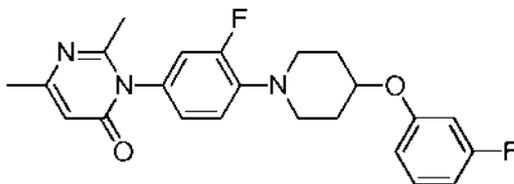
A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorofenoxi)piperidina (1,14 g, 3,26 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (v/v = 20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,82 g, 32,60 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (0,83 g, 79,5 %).

Etapla 5: 3-(3-cloro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)anilina (831 mg, 2,59 mmol), trimetilaluminio (5,0 ml, 10,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (610 mg, 3,88 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (762 mg, 68,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 428,1 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂C1FN₃O₂: 427,15; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,66 (ddd, J = 5,8, 4,5, 2,1 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,50 (tt, J = 6,9, 3,6 Hz, 1H), 3,44 - 3,24 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 28: 3-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**Etapla 1: 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ol**

A una solución de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno (4,77 g, 30,00 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió TEA (9,11 g, 90,00 mmol) y piperidin-4-ol (3,64 g, 36,00 mmol). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,00 g, 55,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 241,1 (M+1); masa exacta de C₁₁H₁₃FN₂O₃ 240,09.

Etapla 2: 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo

A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ol (4,00 g, 16,60 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió TEA (1,68

g, 16,60 mmol) y cloruro de tosilo (3,81 g, 20,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta en atmósfera de N₂ durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,50 g, 38,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 395,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₉FN₂O₅S: 394,10.

Etapa 3: 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorofenoxi)piperidina

10 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (2,50 g, 6,34 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 3-fluorofenol (0,85 g, 7,58 mmol) y carbonato de cesio (4,13 g, 21,40 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Tras finalizar la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se vertió en DCM (100 ml) y después la mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (15 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por
15 cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,60 g, 28,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,2 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₆F₂N₂O₃: 334,11.

20 Etapa 4: 3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-(3-fluorofenoxi)piperidina (0,60 g, 1,79 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (0,06 g). La mezcla resultante se agitó a ta en atmósfera de H₂ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó
25 por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (501 mg, 92,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 305,2 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₈F₂N₂O: 304,14.

30 Etapa 5: N-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 usando 3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)anilina (700 mg, 2,30 mmol) y 4-metilenooxetan-2-ona (414 mg, 4,92 mmol) para dar el
35 compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (653 mg, 73,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 389,2 (M+1); masa exacta de C₂₁H₂₂F₂N₂O₃: 388,16.

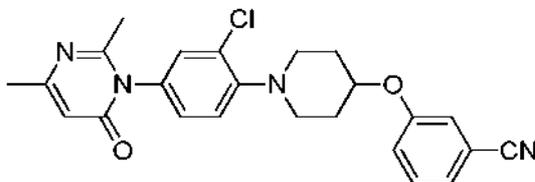
40 Etapa 6: 3-amino-N-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 partiendo de una solución de N-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida (700 mg, 1,80 mmol) en MeOH (10 ml) e hidróxido de amonio (10 ml) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin
45 purificación adicional.

Etapa 7 3-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 partiendo de una solución de 3-amino-N-(3-fluoro-4-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida (500 mg, 1,28 mmol) en
50 ortoacetato de trietilo (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (348 mg, 66,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 412,2 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₃F₁N₃O₂: 411,18; y
55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,36 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 3H), 4,46 (tt, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 13,8, 5,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 3,11 - 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 2H).

Ejemplo 29:**3-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo**

5

Etapa 1: 3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (4,93 g, 12,00 mmol), 3-hidroxibenzonitrilo (1,19 g, 10,00 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20,00 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,71 g, 75,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 358,10 (M+1); masa exacta de $C_{18}H_{16}ClN_3O_3$: 357,09.

Etapa 2: 3-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

20 A una solución de 3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (2,71 g, 7,57 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 30 ml/30 ml), se le añadió polvo de hierro desactivado (4,23 g, 75,70 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el producto en bruto (1,85 g, 77,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM (IEN, ion pos.)m/z: 328,2 (M+1); masa exacta de $C_{18}H_{18}ClN_3O$: 327,11.

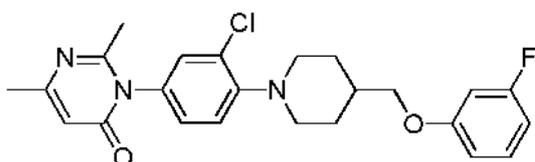
Etapa 3: 3-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo

30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)benzonitrilo (1,85 g, 5,64 mmol), trimetilaluminio (8,5 ml, 17,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,35 g, 8,47 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N_2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,86 g, 35,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM (IEN, ion pos.)m/z: 435,1 (M+1); masa exacta de $C_{24}H_{23}ClN_4O_2$: 434,15; y
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 3H), 7,07 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,35 (d, $J = 32,1$ Hz, 2H), 3,13 - 2,96 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 2,04 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H).

Ejemplo 30:

40

3-(3-cloro-4-(4-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**Etapa 1: (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metanol**

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 27 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (3,51 g, 20,00 mmol), piperidin-4-ilmetanol (2,53 g, 22,00 mmol) y TEA (7,29 g, 72,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,78 g, 88,3 %).

50

Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de(1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metilo

55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 27 usando (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metanol (4,78 g, 17,70 mmol), TEA (17,88 g, 177,00 mmol) y cloruro de tosilo (4,04 g, 21,20 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,75 g, 90,0 %).

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 27 usando NaH al 60 % (1,91 g, 47,66 mmol), 3-fluorofenol (2,14 g, 19,06 mmol) y una solución de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metilo (6,75 g, 15,89 mmol) en 10 ml de DMF para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,01 g, 104 %).

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina

A una mezcla de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina (6,01 g, 16,50 mmol), THF (60 ml), MeOH (60 ml) y H₂O (30 ml) se le añadió polvo de hierro (4,59 g, 82,20 mmol) y cloruro de amonio (1,76 g, 32,90 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se ajustó a pH 10 con TEA. Después, la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (40 ml x 3) y salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (10 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,14 g, 57,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

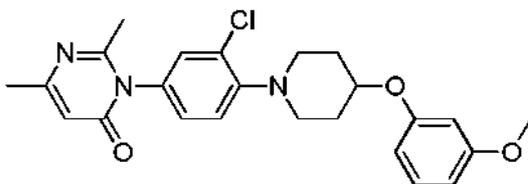
EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂O: 334,12.

Etapa 5:**3-(3-cloro-4-(4-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina (1,00 g, 3,00 mmol), trimetilaluminio (5,3 ml, 10,60 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (707 mg, 4,50 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (989 mg, 74,6 %).

El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O₂: 441,16; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,56 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 3,87 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 34,8, 11,5 Hz, 2H), 2,75 (dt, J = 23,8, 12,7 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,06 - 1,90 (m, 3H), 1,64 (td, J = 12,4, 3,7 Hz, 2H).

Ejemplo 31:**3-(3-cloro-4-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapa 1: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-metoxifenoxi)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (4,93 g, 12,00 mmol), 3-metoxifenol (1,24 g, 10,00 mmol) y carbonato de cesio (6,52 g, 20,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,94 g, 53,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 363,10 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₉ClN₂O₄: 362,10.

Etapa 2: 3-cloro-4-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)anilina

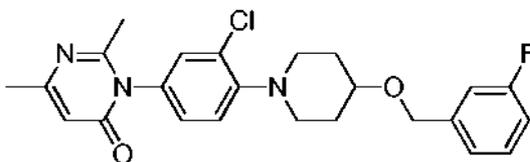
A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3-metoxifenoxi)piperidina (1,94 g, 5,35 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (v/v = 30 ml/30 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,99 g, 53,47 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el producto en bruto (1,38 g, 77,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 333,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₁ClN₂O₂: 332,13.

Etapa 3: 3-(3-cloro-4-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3-metoxifenoxi)piperidin-1-il)anilina (1,38 g, 4,15 mmol), trimetilaluminio (6,0 ml, 12,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (0,99 g, 6,22 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,44 g, 78,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 440,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₆ClN₃O₃: 439,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (dd, J = 16,3, 5,6 Hz, 3H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,59 - 6,49 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,39 (s, 1H), 3,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,04 (d, J = 4,2 Hz, 2H).

Ejemplo 32:**3-(3-cloro-4-(4-((3-fluorobencil)oxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapa 1: 4-((3-fluorobencil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A una suspensión de NaH al 60 % (185 mg, 7,70 mmol) en 10 ml de DMF anhidro se le añadió gota a gota una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,01 g, 1,00 mmol) en 10 ml de DMF anhidro en un baño de hielo y en atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió de nuevo en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de 1-(bromometil)-3-fluorobenceno (2,08 g, 1,10 mmol) en 10 ml de DMF anhidro. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (15 g), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (3,00 g, 88,2 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 254,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₇H₂₄FNO₃: 309,17.

Etapa 2: clorhidrato de 4-((3-fluorobencil)oxi)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((3-fluorobencil)oxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 9,70 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,45 mol/l, 22 ml, 97,9 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,29 g, 96,2 %).

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((3-fluorobencil)oxi)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando clorhidrato de 4-((3-fluorobencil)oxi)piperidina (650 mg, 2,64 mmol), 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (948 mg, 5,40 mmol) y TEA (3 ml, 2,15 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (650 mg, 67,5 %).

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-((3-fluorobencil)oxi)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((3-fluorobencil)oxi)piperidina (650 mg, 1,78 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (994 mg, 17,80 mol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (192 mg, 32,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂O: 334,12.

Etapa 5: 3-(3-cloro-4-(4-((3-fluorobencil)oxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

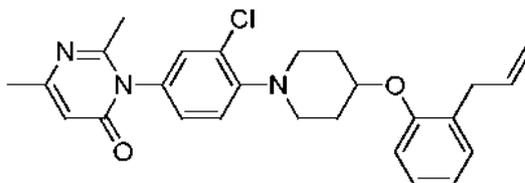
Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((3-fluorobencil)oxi)piperidin-1-il)anilina (192 mg, 0,57 mmol), trimetilaluminio (1,0 ml, 2,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (943 mg, 6,00 mmol) en tolueno (6 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (80 mg, 31,6 %). El compuesto

se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O₂: 441,16; y

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,48 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,30 - 7,15 (m, 4H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,60 (td, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,86 (dt, *J* = 21,1, 9,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 2H), 1,72 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H).

Ejemplo 33: 3-(4-(4-(2-alilfenoxi)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapas 1: 4-(2-alilfenoxi)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina

A una suspensión de NaH al 60 % (0,28 g, 11,68 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se le añadió una solución de 2-alilfenol (0,58 g, 4,28 mmol) en DMF anhidro (10 ml) gota a gota en un baño de hielo en atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió de nuevo en baño de hielo y a la mezcla se le añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (1,60 g, 3,89 mmol) en DMF anhidro (20 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante una noche, después, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml x 2) y salmuera saturada (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (10 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 8/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,50 g, 34,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 373,0 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₁ClN₂O₃: 372,12.

Etapas 2: 4-(4-(2-alilfenoxi)piperidin-1-il)-3-cloroanilina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 4-(2-alilfenoxi)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina (0,80 g, 2,15 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (1,20 g, 21,50 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (370 mg, 50,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 343,0 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₃ClN₂O: 342,15.

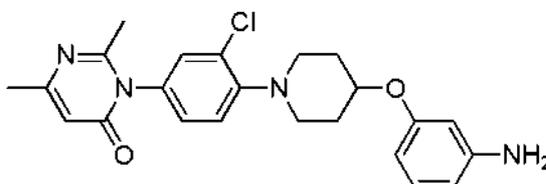
Etapas 3: 3-(4-(4-(2-alilfenoxi)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 excepto que se partió de 4-(4-(2-alilfenoxi)piperidin-1-il)-3-cloroanilina (370 mg, 1,08 mmol), trimetilaluminio (2,2 ml, 4,40 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (203 mg, 1,29 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (150 mg, 31,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 450,2 (M+1); masa exacta de C₂₆H₂₈ClN₃O₂: 449,19; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,7, 5,5 Hz, 3H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,01 (ddt, *J* = 16,7, 10,0, 6,6 Hz, 1H), 5,13 - 5,00 (m, 2H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,40 - 3,23 (m, 2H), 3,16 - 2,96 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (dt, *J* = 17,1, 8,5 Hz, 2H), 2,06 (ddd, *J* = 13,4, 6,6, 3,3 Hz, 2H).

Ejemplo 34: 3-(4-(4-(3-aminofenoxi)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapla 1: (3-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo

A una mezcla de 3-aminofenol (1,09 g, 10,00 mmol) en THF (60 ml) se le añadió (Boc)₂O (2,51 g, 11,50 mmol) en THF (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 66°C durante 7 horas. La mezcla se enfrió a ta y se disolvió en EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con 0,5 mol/l de ácido clorhídrico (100 ml x 2), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml) por turnos, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (10 g), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (2,20 g, 105,3 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 210,2 (M+1); masa exacta de C₁₁H₁₅NO₃: 209,11.

Etapla 2: (3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)carbamato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (2,51 g, 6,10 mmol), (3-hidroxifenil)carbamato de *terc*-butilo (1,60 g, 7,60 mmol) y carbonato de cesio (4,96 g, 15,30 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (657 mg, 25,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 448,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₆ClN₃O₅: 447,16.

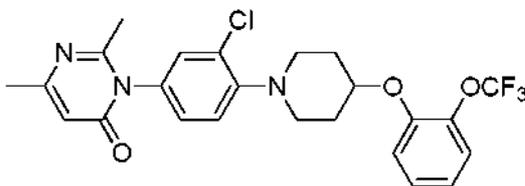
Etapla 3: (3-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de (3-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)carbamato de *terc*-butilo (1,24 g, 2,77 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 15 ml/15 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,55 g, 27,70 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (1,34 g, 115,9 %).

Etapla 4: 3-(4-(4-(3-aminofenoxi)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de (3-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)carbamato de *terc*-butilo (1,34 g, 3,21 mmol), trimetilaluminio (6,4 ml, 12,80 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (655 mg, 4,17 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (310 mg, 22,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 425,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₆ClN₃O₂: 423,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,36 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,31 - 6,25 (m, 3H), 4,46 (tt, J = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 3,42 - 3,23 (m, 2H), 3,11 - 2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

Ejemplo 35:**3-(3-cloro-4-(4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapla 1: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (2,00 g, 11,30 mmol), 2-(trifluorometil)fenol (3,90 g, 9,50 mmol) y carbonato de cesio (6,19 g, 19,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,65 g, 67,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 417,0 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₆ClF₃N₂O₄: 416,08.

Etapla 2: 3-cloro-4-(4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)anilina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidina (2,65 g, 6,40 mmol) en una mezcla de THF y

MeOH (30 ml/15 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (2,14 g, 38,40 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,75 g, 111,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 387,0 (M+1); masa exacta de $C_{18}H_{18}ClF_3N_2O_2$: 386,10.

Etapas 3:

3-(3-cloro-4-(4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

10

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)piperidin-1-il)anilina (2,75 g, 7,11 mmol), trimetilaluminio (12,53 ml, 28,44 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,23 mg, 7,82 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N_2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (446 mg, 12,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15

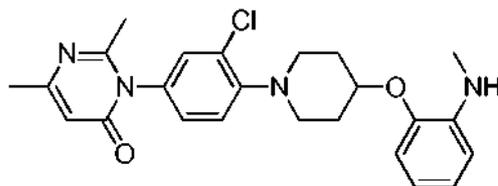
EM (IEN, ion pos.)m/z: 495,1 (M+1); masa exacta de $C_{24}H_{23}ClF_3N_3O_3$: 493,14; y
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (dd, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 3H), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 3,33 (ddd, $J = 19,9, 17,0, 8,4$ Hz, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (ddd, $J = 22,7, 10,6, 5,6$ Hz, 4H).

20

Ejemplo 36:

3-(3-cloro-4-(4-(2-(metilamino)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

25



Etapas 1: 2-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)-N-metilnilina

30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (8,00 g, 19,49 mmol), 2-(metilamino)fenol (2,00 g, 16,24 mmol) y carbonato de cesio (10,58 g, 32,48 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,30 g, 39,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM (IEN, ion pos.)m/z: 362,1 (M+1); masa exacta de $C_{18}H_{20}ClN_3O_3$: 361,12.

Etapas 2: 2-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-N-metilnilina

40 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 2-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)-N-metilnilina (2,30 g, 6,36 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml), se añadió polvo de hierro inactivado (3,55 g, 63,6 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,84 g, 87,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM (IEN, ion pos.)m/z: 332,0 (M+1); masa exacta de $C_{18}H_{22}ClN_3O$: 331,15.

Etapas 3:

3-(3-cloro-4-(4-(2-(metilamino)fenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

50

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 usando una solución de 2-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-N-metilnilina (1,70 g, 5,12 mmol) en metilbenceno (20 ml), trimetilaluminio (10,25 ml, 20,50 mmol) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (966 mg, 6,15 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N_2 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,50 g, 67,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55

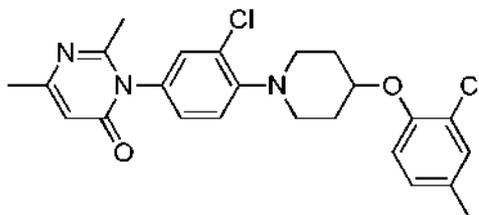
EM (IEN, ion pos.)m/z: 439,1 (M+1); masa exacta de $C_{24}H_{27}ClN_4O_2$: 438,18; y
 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,92 (td, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,65 (ddd, $J = 7,8, 5,6, 1,7$ Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,50 (dt, $J = 10,8, 3,6$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,12 - 2,92 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 5H),

60

2,09 - 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 37:

5 **3-(3-cloro-4-(4-(2-cloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**



10 **Etapa 1: 4-(2-cloro-4-metilfenoxi)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (10,37 g, 25,25 mmol), 2-cloro-4-metilfenol (3,00 g, 21,04 mmol) y carbonato de cesio (13,70 g, 42,08 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,00 g, 50,0 %). EM (IEN, ion pos.)m/z: 381,0 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₃: 380,07.

15 **Etapa 2: 3-cloro-4-(4-(2-cloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)anilina**

20 A una solución de 4-(2-cloro-4-metilfenoxi)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina (4,00 g, 10,49 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 15 ml/15 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (5,86 g, 104,90 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (3,60 g, 97,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 351,0 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀Cl₂N₂O: 350,10.

25 **Etapa 3:**

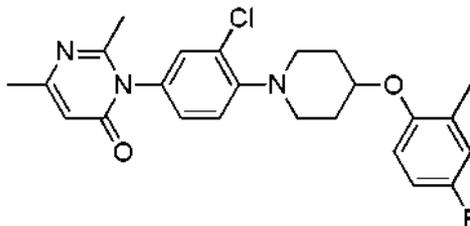
3-(3-cloro-4-(4-(2-cloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(2-cloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)anilina (3,50 g, 9,96 mmol), trimetilaluminio (20 ml, 40,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,88 g, 11,96 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,80 g, 61,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM (IEN, ion pos.)m/z: 458,0 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅Cl₂N₃O₂: 457,13; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 3H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 3,45 - 3,29 (m, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,16 - 2,05 (m, 4H).

40 **Ejemplo 38:**

3-(3-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



45 **Etapa 1: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidina**

50 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (2,50 g, 19,90 mmol), 4-fluoro-2-metilfenol (6,82 g, 16,60 mmol) y carbonato de cesio (10,82 g, 33,20 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,20 g, 69,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,0 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈ClFN₂O₃: 364,10.

Etapa 2: 3-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)anilina

5 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidina (4,20 g, 11,50 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 40 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (3,86 g, 69,00 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 29 para dar un aceite de color amarillo (2,61 g, 67,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂O: 334,12.

Etapa 3:

3-(3-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

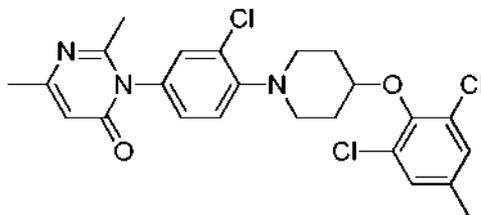
15 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il)anilina (1,77 g, 5,30 mmol), trimetilaluminio (10,6 ml, 21,20 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (928 mg, 5,90 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (294 mg, 12,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,3 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O₂: 441,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 3,43 - 3,23 (m, 2H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (dd, J = 10,3, 6,4 Hz, 2H), 2,04 (s, 2H).

Ejemplo 39:

3-(3-cloro-4-(4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

30



Etapa 1: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)piperidina

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (2,80 g, 5,65 mmol), 2,6-dicloro-4-metilfenol (1,00 g, 5,65 mmol) y carbonato de cesio (3,68 g, 11,30 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,52 g, 64,7 %).

Etapa 2: 3-cloro-4-(4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)anilina

40 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)piperidina (1,52 g, 3,66 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,04 g, 36,56 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (1,42 g, 100,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM (IEN, ion pos.)m/z: 385,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₉Cl₃N₂O: 384,06.

Etapa 3:

50

3-(3-cloro-4-(4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

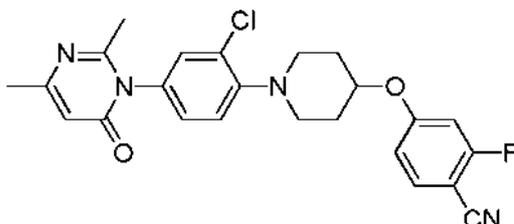
55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(2,6-dicloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il)anilina (1,42 g, 3,68 mmol), trimetilaluminio (7,4 ml, 14,80 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (694 mg, 4,42 mmol) en tolueno (2 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,31 g, 72,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 491,1 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₅Cl₃N₂O₂: 490,10; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 7,9, 3,7 Hz, 1H), 3,57 - 3,37 (m, 2H), 3,01 - 2,81 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 4H).

5 Ejemplo 40

4-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo



10

Etapa 1: 4-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (2,05 g, 5,00 mmol), 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (0,57 g, 4,17 mmol) y carbonato de cesio (2,72 g, 8,33 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,57 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15

EM (IEN, ion pos.)m/z: 376,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₅ClFN₃O₃: 375,08.

20 Etapa 2: 4-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 4-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (1,57 g, 4,18 mmol) en MeOH (30 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (1,57 g, 41,78 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,81 g, 56,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25

EM (IEN, ion pos.)m/z: 346,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₇ClFN₃O: 345,10.

30 Etapa 3:

30

4-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 4-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (0,81 g, 2,34 mmol), trimetilaluminio (3,5 ml, 7,0 mmol, 2,0 mol/l, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (0,56 g, 3,51 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,40 g, 37,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35

EM (IEN, ion pos.)m/z: 453,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₂CFN₄O₂: 452,14; y

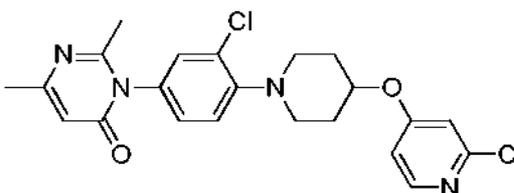
40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 - 7,49 (m, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (ddd, J = 13,3, 9,8, 2,2 Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,58 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 33,6 Hz, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (d, J = 11,8 Hz, 5H), 2,05 (s, 2H).

45 Ejemplo 41:

45

3-(3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



50 Etapa 1: 2-cloro-4-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)piridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-ilo (8,22 g, 20,00 mmol), 2-cloropiridin-4-ol (2,16 g, 16,67

mmol) y carbonato de cesio (13,03 g, 40,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (5,35 g, 87,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 370,1 (M+1); masa exacta de C₁₆H₁₅Cl₂N₃O₃: 367,05.

5

Etapa 2: 3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)anilina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 2-cloro-4-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)piridina (5,35 g, 14,53 mmol) en MeOH (30 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (13,41 g, 145,30 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,91 g, 100,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10

EM (IEN, ion pos.)m/z: 339,1 (M+1); masa exacta de C₁₆H₁₇Cl₂N₃O: 337,07.

15

Etapa 3: N-(3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)anilina (4,91 g, 14,53 mmol) y 4-metilenooxetan-2-ona (1,83 g, 21,78 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,29 g, 37,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20

EM (IEN, ion pos.)m/z: 423,1 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₁Cl₂N₃O₃: 421,10.

Etapa 4: (Z)-3-amino-N'-(3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida

25

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 12 usando N-(3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida (2,29 g, 5,42 mmol) y una solución de NH₃ en MeOH (7 mol/l, 2,5 ml, 16,20 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (2,29 g, 37,4 %).

30

Etapa 5:

3-(3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

35

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 partiendo de (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-(4-((2-cloropiridin-4-il)oxi)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida (2,29 g, 5,41 mmol) y ortoacetato de trietilo (15 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,92 g, 38,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

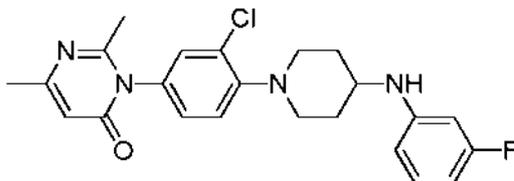
EM (IEN, ion pos.)m/z: 446,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₂Cl₂N₄O₂: 444,11; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,32 (dd, J = 30,5, 8,6 Hz, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 5H), 2,07 (d, J = 17,1 Hz, 2H).

45

Ejemplo 42:

3-(3-cloro-4-(4-((3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



50

Etapa 1: 4-((3-fluorofenil)amino)piperidin-1-carboxilato *terc*-butilo

A una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g, 20,08 mmol), 3-fluoroanilina (2,68 g, 24,09 mmol), ácido acético glacial (7,23 g, 120,5 mmol) y DCM (30 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,38 g, 30,11 mmol) gota a gota en baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2 horas y después se le añadió solución acuosa de NaOH (100 ml, 3,3 mol/l) a la mezcla. La mezcla resultante se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 5/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,8 g, 98,1 %).

60

Etapa 2: Clorhidrato de *N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((3-fluorofenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,81 g, 19,70 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 27 ml, 118,80 mmol) para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco (4,40 g, 97,0 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 195,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₁H₁₆ClFN₂: 230,10.

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (2,94 g, 16,77 mmol), TEA (9,43 g, 93,19 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina (4,30 g, 18,64 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,00 g, 46,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 350,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₇ClFN₃O₂: 349,10.

Etapa 4: 1-(4-amino-2-clorofenil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina

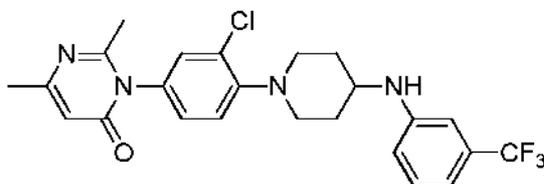
A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina (3,00 g, 8,58 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/5 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (4,79 g, 85,77 mol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo claro (2,20 g, 81,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 320,2 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₉ClFN₃: 319,13.

Etapa 5: 3-(3-cloro-4-(4-((3-fluorofenil)amino)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 1-(4-amino-2-clorofenil)-*N*-(3-fluorofenil)piperidin-4-amina (1,00 g, 3,13 mmol), trimetilaluminio (6,3 ml, 12,60 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (590 mg, 3,75 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (800 mg, 60,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 427,2 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₄ClFN₄O: 426,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 6,42 - 6,35 (m, 2H), 6,33 (dd, *J* = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,53 - 3,35 (m, 3H), 2,98 - 2,74 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (d, *J* = 16,3 Hz, 5H), 1,77 - 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 43:**3-(3-cloro-4-(4-((3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona****Etapa 1: 4-((3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 42 usando 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,00 g, 20,08 mmol), 3-(trifluorometil)anilina (3,88 g, 24,09 mmol), ácido acético glacial (7,23 g, 120,45 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (6,38 g, 30,11 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,80 g, 97,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 289,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₇H₂₃F₃N₂O₂: 344,17.

Etapa 2: Clorhidrato de *N*-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((3-

(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,80 g, 19,75 mmol) y solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 27 ml, 118,50 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,50 g, 95,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 245,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₂H₁₆F₃N₂: 280,10.

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina

10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (3,10 g, 17,63 mmol), TEA (9,91 g, 97,96 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina (5,50 g, 19,59 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,20 g, 28,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 400,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₇ClF₃N₃O₂: 399,10.

Etapa 4: 1-(4-amino-2-clorofenil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina

20 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina (2,20 g, 5,50 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (3,07 g, 55,00 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color caoba (1,00 g, 50,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 370,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₉ClF₃N₃: 369,12.

Etapa 5:

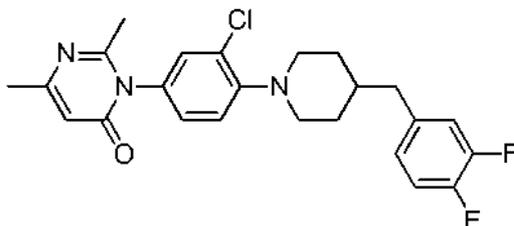
3-(3-cloro-4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 1-(4-amino-2-clorofenil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina (0,95 g, 2,57 mmol), trimetilaluminio (5,2 ml, 10,40 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (485 mg, 3,08 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (800 mg, 65,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM (IEN, ion pos.)m/z: 477,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₄ClF₃N₄O: 476,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,51 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,42 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 5H), 1,69 (dt, *J* = 15,0, 7,4 Hz, 2H).

Ejemplo 44:

3-(3-cloro-4-(4-(3,4-difluorobencil) piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



45

Etapa 1: 3,4-difluorobencilfosfonato de dietilo

Una mezcla de fosfito de trietilo (2,57 g, 15,30 mmol) y 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (2,75 g, 13,30 mmol) se agitó a 110°C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente para dar un aceite de color amarillo (3,30 g, 94,3 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna otra manipulación. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 265,1 (M+1); masa exacta de C₁₁H₁₅F₂O₃P: 264,07.

Etapa 2: 4-(3,4-difluorobenciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 7 usando 3,4-difluorobencilfosfonato de dietilo (3,30 g, 12,60 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 10,10 mmol) y *terc*-butanolato de potasio (1,02 g, 9,08 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de

color amarillo (2,69 g, 86,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:
EM (IEN, ion pos.)m/z: 254,1 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₇H₂₁F₂NO₂: 309,15.

Etapa 3: 4-(3,4-difluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando 4-(3,4-difluorobencilideno)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,69 g, 8,69 mmol) y Pd/C al 10 % (0,20 g) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,20 g, 81,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 256,3 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₁₇H₂₃F₂NO₂: 311,17.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(3,4-difluorobencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(3,4-difluorobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,53 g, 5,09 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,45 mol/l, 16 ml, 71,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,50 g, 85,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 212,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₂H₁₆ClF₂N: 247,09.

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3,4-difluorobencil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 usando clorhidrato de 4-(3,4-difluorobencil)piperidina (1,50 g, 6,10 mmol), carbonato potásico (2,95 g, 21,35 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,07 g, 6,10 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,14 g, 95,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 367,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₇ClF₂N₂O₂: 366,09.

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(3,4-difluorobencil)piperidin-1-il)anilina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(3,4-difluorobencil)piperidina (2,14 g, 5,90 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 16 ml/8 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (1,98 g, 35,40 mol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,80 g, 40,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 337,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₉ClF₂N₂: 336,12.

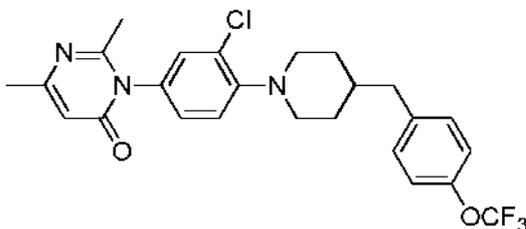
Etapa 7: 3-(3-cloro-4-(4-(3,4-difluorobencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(3,4-difluorobencil)piperidin-1-il)anilina (0,80 g, 2,38 mmol), trimetilaluminio (4,8 ml, 9,6 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (411 mg, 2,62 mmol) en tolueno (6 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,20 g, 18,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 444,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₄ClF₂N₃O: 443,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,05 - 7,02 (m, 1H), 7,02 - 7,00 (m, 1H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, *J* = 34,8, 11,8 Hz, 2H), 2,73 - 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,51 (dt, *J* = 19,7, 7,6 Hz, 2H).

Ejemplo 45:

3-(3-cloro-4-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 4-(trifluorometoxi)bencilfosfonato de dietilo

5 Una mezcla de fosfito de trietilo (1,51 g, 9,10 mmol) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (2,00 g, 7,90 mmol) se agitó a 105 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente para dar un aceite de color amarillo (2,34 g, 95,0 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna otra manipulación. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM (IEN, ion pos.)m/z: 313,1 (M+1); masa exacta de C₁₂H₁₆F₃O₄P: 312,07.

Etapa 2: 4-(4-(trifluorometoxi)benciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 7 usando 4-(trifluorometoxi)bencilfosfonato de dietilo (2,34 g, 7,50 mmol), 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 6,02 mmol) y *terc*-butanolato de potasio (1,01 g, 8,99 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,55 g, 95,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20 EM (IEN, ion pos.)m/z: 303,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₁₈H₂₂F₃NO₃: 357,16.

Etapa 3: clorhidrato de 4-(4-(trifluorometoxi)benciliden)piperidina

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(4-(trifluorometoxi)benciliden)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,50 g, 7,00 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,45 mol/l, 16 ml, 71,2 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,00 g, 96,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 258,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₃H₁₅ClF₃NO: 293,08.

Etapa 4: clorhidrato de 4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidina

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 3 usando clorhidrato de 4-(4-(trifluorometoxi)benciliden)piperidina (1,85 g, 6,40 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml) y Pd/C al 10 % (0,07 g) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,00 g, 96,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 260,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₃H₁₇ClF₃NO: 295,10.

Etapa 5: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidina

40 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 usando clorhidrato de 4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidina (1,94 g, 7,40 mmol), carbonato potásico (3,58 g, 25,9 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,30 g, 7,40 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,62 g, 52,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM (IEN, ion pos.)m/z: 415,0 (M+1); C₁₉H₁₈ClF₃N₂O₃: 414,10.

Etapa 6: 3-cloro-4-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-il)anilina

50 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidina (1,62 g, 3,90 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/10 ml), se le añadió polvo de hierro desactivado (1,30 g, 23,28 mol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (1,20 g, 80,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55 EM (IEN, ion pos.)m/z: 385,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₀ClF₃N₂O: 384,12.

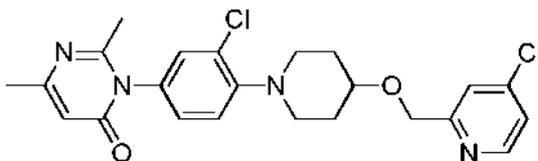
Etapa 7:**3-(3-cloro-4-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

60 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-1-il)anilina (1,20 g, 3,20 mmol), trimetilaluminio (6,4 ml, 12,80 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (566 mg, 3,60 mmol) en tolueno (8 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (137 mg, 8,73 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

65

EM (IEN, ion pos.)m/z: 492,2 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₅ClF₃N₃O₂: 491,16; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 3H), 7,13 (dd, J = 12,7, 8,4 Hz, 3H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 35,8, 11,5 Hz, 2H), 2,74 - 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,69 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,56 - 1,47 (m, 2H).

5

Ejemplo 46:**3-(3-cloro-4-(4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

10

Etapa 1: 4-cloro-2-(clorometil)piridina

A una mezcla de (4-cloropiridin-2-il)metanol (0,45 g, 3,14 mmol) y DCM (5 ml) se le añadió SOCl₂ (0,56 g, 4,70 mmol) gota a gota en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5,5 horas. Después haberse finalizado la reacción, a la mezcla se le añadió solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) y DCM (25 ml). La fase orgánica separada se secó sobre NaSO₄ anhidro (5 g), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,50 g, 98,2 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna otra manipulación. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

20

EM (IEN, ion pos.)m/z: 162,1 (M+1); masa exacta de C₆H₅Cl₂N: 160,98.

Etapa 2: 4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25

Una mezcla de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,59 g, 2,93 mmol), *terc*-butanolato de potasio (0,38 g, 3,39 mmol) y THF anhidro (5 ml) se agitó a ta durante 5 minutos. Después, a la mezcla se le añadió una solución de 4-cloro-2-(clorometil)piridina (0,50 g, 3,09 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y la mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (10 g), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (960 mg, 95,1 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna otra manipulación. El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM (IEN, ion pos.)m/z: 327,1 (M+1); masa exacta de C₁₆H₂₃ClN₂O₃: 326,14.

35

Etapa 3: clorhidrato de 4-cloro-2-((piperidin-4-iloxi)metil)piridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,96 g, 2,94 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (4,45 mol/l, 6,6 ml, 29,37 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,77 g, 99,5 %).

40

Etapa 4: 4-cloro-2-(((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piridina

45

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 usando clorhidrato de 4-cloro-2-((piperidin-4-iloxi)metil)piridina (0,77 g, 2,93 mmol), carbonato potásico (1,42 g, 12,26 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,07 g, 6,10 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,33 g, 29,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

EM (IEN, ion pos.)m/z: 382,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₃: 381,06.

Etapa 5: 3-cloro-4-(4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 4-cloro-2-(((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)oxi)metil)piridina (1,46 g, 3,90 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,30 g, 23,40 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (1,02 g, 74,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55

EM (IEN, ion pos.)m/z: 352,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₉Cl₂N₃O: 351,09.

60

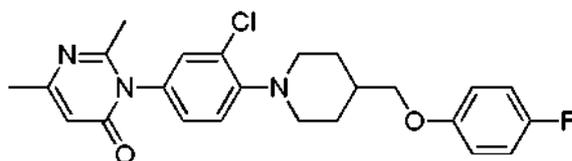
Etapa 6:**3-(3-cloro-4-(4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((4-cloropiridin-2-il)metoxi)piperidin-1-il)anilina (1,02 g, 2,90 mmol), trimetilaluminio (5,8 ml, 11,6 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (503 mg, 3,20 mmol) en tolueno (8 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 12,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM (IEN, ion pos.)m/z: 459,2 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₄Cl₂N₄O₂: 458,13; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 1H), 3,46 - 3,25 (m, 2H), 2,94 (ddd, J = 38,1, 14,5, 5,7 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (dt, J = 14,0, 7,1 Hz, 2H), 1,93 (ddd, J = 12,1, 8,5, 4,2 Hz, 2H).

Ejemplo 47:**3-(3-cloro-4-(4-((4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

20

**Etapa 1: (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metanol**

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 27 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (3,51 g, 20,00 mmol), piperidin-4-ilmetanol (2,30 g, 20,00 mmol) y TEA (6,07 g, 60,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,12 g, 57,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)m/z: 271,0 (M+1); C₁₂H₁₅ClN₂O₃: 270,08.

Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de(1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metilo

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 27 usando (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metanol (3,12 g, 11,53 mmol), cloruro de tosilo (3,30 g, 17,29 mmol), DMAP (0,28 g, 2,31 mmol) y TEA (3,50 g, 34,58 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,22 g, 65,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 425,2 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₁ClN₂O₅S: 424,09.

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((4-fluorofenoxi)metil)piperidina

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metilo (1,62 g, 3,81 mmol), 4-fluorofenol (0,52 g, 4,58 mmol) y carbonato de cesio (2,48 g, 7,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,36 g, 97,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈ClFN₂O₃: 364,10.

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-((4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina

55 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((4-fluorofenoxi)metil)piperidina (1,36 g, 3,73 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,08 g, 37,30 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo claro (0,78 g, 62,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂O: 334,12.

Etapa 5:

60

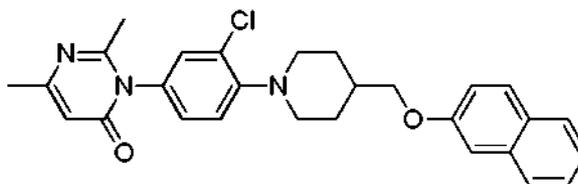
3-(3-cloro-4-(4-((4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((4-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina (0,78 g, 2,32 mmol), trimetilaluminio (3,5 ml, 7,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (0,55 g, 3,49 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,58 g, 56,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,1 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O₂: 441,16; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,85 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,51 (dd, J = 34,1, 10,9 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (t, J = 10,8 Hz, 4H).

Ejemplo 48:

3-(3-cloro-4-(4-((naftalen-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((naftalen-2-iloxi)metil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 27 usando NaH al 60 % (170 mg, 4,24 mmol), naftalen-2-ol (265 mg, 1,84 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metilo (600 mg, 1,41 mmol) en 10 ml de DMF para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (107 mg, 19,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 397,1 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₁ClN₂O₃: 396,12.

Etapa 2: 3-cloro-4-(4-((naftalen-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((naftalen-2-iloxi)metil)piperidina (107 mg, 0,27 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (151 mg, 2,70 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (123 mg, 124,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

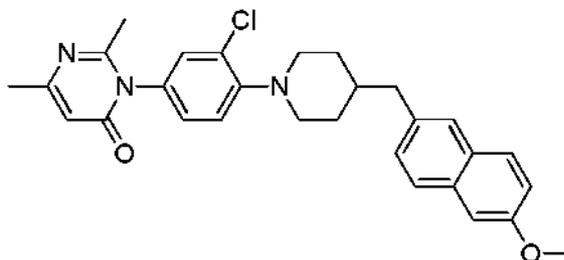
EM (IEN, ion pos.)m/z: 367,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₃ClN₂O: 366,15.

Etapa 3:

3-(3-cloro-4-(4-((naftalen-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((naftalen-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)anilina (123 mg, 0,34 mmol), trimetilaluminio (0,68 ml, 1,36 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (79 mg, 0,50 mmol) en tolueno (3 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (114 mg, 70,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 474,1 (M+1); masa exacta de C₂₈H₂₈ClN₃O₂: 473,19; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (dd, J = 14,8, 7,2 Hz, 3H), 7,44 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 7,05 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,02 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,53 (dd, J = 35,8, 11,5 Hz, 2H), 2,78 (dt, J = 40,4, 11,2 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,04 (t, J = 13,0 Hz, 5H).

Ejemplo 49:**3-(3-cloro-4-(4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5

Etapa 1: 4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,00 g, 15,20 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (30,4 ml, 15,20 mmol, 0,5 mol/l en THF), 2-bromo-6-metoxinaftaleno (3,28 g, 13,80 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,51 g, 0,69 mmol) y carbonato potásico (2,86 g, 20,70 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,00 g, 81,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 300,3 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₂₂H₂₉NO₃: 355,21.

Etapa 2: clorhidrato de 4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina

20 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,20 g, 11,90 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,1 mol/l, 24 ml, 122,4 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,16 g, 62,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM (IEN, ion pos.)m/z: 256,1 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₇H₂₂ClNO: 291,14.

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina

30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 excepto que se usó clorhidrato de 4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina (2,16 g, 7,40 mmol), carbonato potásico (3,58 g, 25,90 mmol) y 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (1,30 g, 7,40 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (2,12 g, 69,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM (IEN, ion pos.)m/z: 411,2 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₃ClN₂O₃: 410,14.

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)anilina

40 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 partiendo de una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina (2,12 g, 5,20 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/10 ml), se añadió polvo de hierro desactivado (1,75 g, 31,20 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color blanco (2,06 g, 104 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM (IEN, ion pos.)m/z: 381,1 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₅ClN₂O: 380,17.

Etapa 5:**3-(3-cloro-4-(4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

50 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)anilina (0,80 g, 2,38 mmol), trimetilaluminio (10,8 ml, 21,60 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (943 mg, 6,00 mmol) en tolueno (6 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,55 g, 20,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

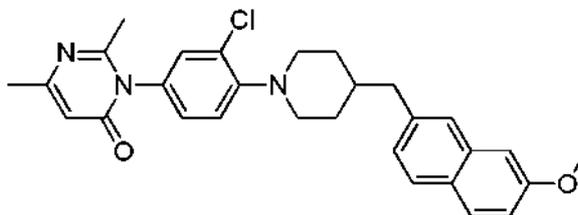
55 EM (IEN, ion pos.)m/z: 488,1 (M+1); masa exacta de C₂₉H₃₀ClN₃O₂: 487,20; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz,

1H), 7,15 - 7,08 (m, 3H), 7,01 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,44 (dd, $J = 37,6, 11,4$ Hz, 2H), 2,77 - 2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 3H), 1,62 - 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 50:

5

3-(3-cloro-4-(4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



10 Etapa 1: 2-bromo-7-metoxinaftaleno

A una suspensión de NaH al 60 % (888 mg, 22,20 mmol) en 30 ml de DMF se le añadió 7-bromonaftalen-2-ol (4,50 g, 20,20 mmol) gota a gota en atmósfera de N_2 en baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió de nuevo en baño de hielo y se le añadió yodometano (4,30 g, 30,30 mmol) gota a gota a la mezcla. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante una noche, se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro (10 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 100/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,57 g, 95,4 %).

15

20

Etapa 2: 4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,80 g, 19,28 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (38,6 ml, 19,30 mmol, 0,5 mol/l en THF), 2-bromo-7-metoxinaftaleno (4,57 g, 19,28 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (705 mg, 0,96 mmol) y carbonato potásico (4,80 g, 34,70 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,55 g, 51,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25

30

EM (IEN, ion pos.)m/z: 300,1 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de $C_{22}H_{29}NO_3$: 355,21.

35

Etapa 3: clorhidrato de 4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,55 g, 9,99 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,16 mol/l, 9,7 ml, 50,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,40 g, 82,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

EM (IEN, ion pos.)m/z: 256,2 (M+1-HCl); masa exacta de $C_{17}H_{22}ClNO$: 291,14.

40 Etapa 4: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (1,44 g, 8,22 mmol), clorhidrato de 4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina (2,40 g, 8,22 mmol) y carbonato potásico (4,00 g, 28,80 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,85 g, 54,8 %).

45

Etapa 5: 3-cloro-4-(4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidina (1,00 g, 2,61 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 15 ml/15 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,46 g, 26,10 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color amarillo (1,67 g, 97,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

EM (IEN, ion pos.)m/z: 381,1 (M+1); masa exacta de $C_{23}H_{25}ClN_2O$: 380,17.

55

Etapla 6:**3-(3-cloro-4-(4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((7-metoxinaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)anilina (1,67 g, 4,38 mmol), trimetilaluminio (8,8 ml, 17,60 mmol), 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (826 mg, 5,25 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,36 g, 63,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

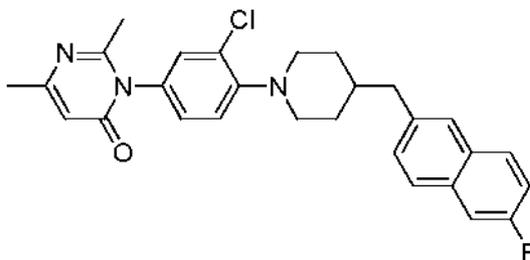
10

EM (IEN, ion pos.)m/z: 489,3 (M+1); masa exacta de C₂₉H₃₀ClN₃O₂: 487,20; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 35,5, 11,4 Hz, 2H), 2,82 - 2,72 (m, 2H), 2,72 - 2,49 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,79 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,56 (c, J = 12,5 Hz, 2H).

15

Ejemplo 51:**3-(3-cloro-4-(4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

20

**Etapla 1: 4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,63 g, 13,30 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (26,6 ml, 13,30 mmol), 0,5 mol/l en THF), 2-bromo-6-fluoronaftaleno (3,00 g, 13,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (486 mg, 0,67 mmol) y carbonato potásico (3,32 g, 24,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,83 g, 62,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM (IEN, ion pos.)m/z: 288,1 (M+1-*t-Bu*); masa exacta de C₂₁H₂₆FNO₂: 343,19.

Etapla 2: clorhidrato de 4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidina

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,83 g, 8,24 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,16 mol/l, 8,0 ml, 41,28 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,45 g, 106,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40

EM (IEN, ion pos.)m/z: 244,2 (M+1-HCl); masa exacta de C₁₆H₁₉ClFN: 279,12.

Etapla 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidina

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 9 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzato (1,54 g, 8,76 mmol), clorhidrato de 4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidina (2,45 g, 8,76 mmol) y carbonato potásico (4,24 g, 30,66 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,39 g, 68,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

EM (IEN, ion pos.)m/z: 399,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₀ClFN₂O₂: 398,12.

Etapla 4: 3-cloro-4-(4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)anilina

55 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidina (2,39 g, 5,99 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 15 ml/15 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (3,35 g, 59,90 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,11 g, 95,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 369,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₂ClFN₂: 368,15.

Etapa 5:

5 3-(3-cloro-4-(4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

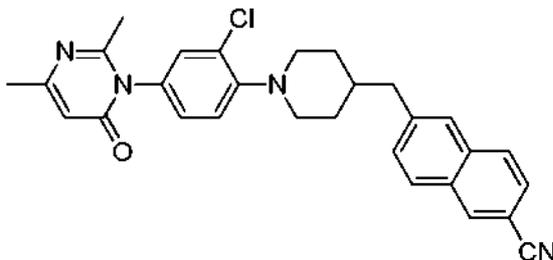
Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((6-fluoronaftalen-2-il)metil)piperidin-1-il)anilina (2,11 g, 5,72 mmol), trimetilaluminio (11,4 ml, 22,80 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,08 g, 6,86 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,81 g, 66,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 476,3 (M+1); masa exacta de C₂₈H₂₇ClFN₃O: 475,18; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 36,0, 11,1 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,64 (dt, J = 38,2, 10,9 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (d, J = 11,4 Hz, 3H), 1,56 (dd, J = 22,9, 11,4 Hz, 2H).

Ejemplo 52

20

6-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-2-naftonitrilo



25 Etapa 1: trifluorometanosulfonato de 6-cianonaftalen-2-ilo

A una mezcla de 6-hidroxi-2-naftonitrilo (2,13 g, 12,59 mmol), piridina (1,29 g, 16,37 mmol) y DCM (30 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (3,91 g, 13,85 mmol) mediante una jeringuilla durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y la mezcla se vertió en DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (15 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,00 g, 79,1 %).

35 Etapa 2: 4-((6-cianonaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,91 g, 9,57 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (19,2 ml, 9,57 mmol, 0,5 mol/l en THF), trifluorometanosulfonato de 6-cianonaftalen-2-ilo (2,62 g, 8,70 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,21 g, 0,29 mmol) y carbonato potásico (1,44 g, 10,44 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,54 g, 83,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 295,20 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₂₂H₂₆N₂O₂: 350,20.

45 Etapa 3: clorhidrato de 6-(piperidin-4-ilmetil)-2-naftonitrilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 23 usando 4-((6-cianonaftalen-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,54 g, 7,25 mmol) en EtOAc (30 ml) y una solución de HCl en EtOAc (4,4 mol/l, 8,2 ml, 36,08 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,15 g, 55,3 %).

Etapa 4: 6-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-2-naftonitrilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 15 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (0,71 g, 4,01 mmol), EtOAc (30 ml), TEA (1,22 g, 12,03 mmol) y clorhidrato de 6-(piperidin-4-ilmetil)-2-naftonitrilo (1,15 g, 4,01 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,17 g, 71,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55

EM (IEN, ion pos.)m/z: 406,10 (M+1); C₂₃H₂₀ClN₃O₂: 405,12.

Etapa 5: 6-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)-2-naftonitrilo

A una solución de 6-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-2-naftonitrilo (1,17 g, 2,88 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,61 g, 28,80 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,08 g, 100 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 376,3 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₂ClN₃: 375,15.

Etapa 6:

6-((1-(2-cloro-4-(2,4-dimetil-6-oxopirimidin-1(6H)-il)fenil)piperidin-4-il)metil)-2-naftonitrilo

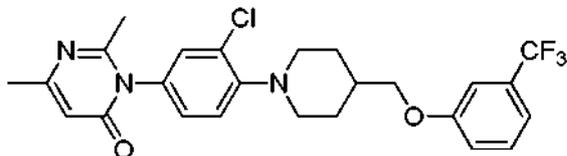
Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 6-((1-(4-amino-2-clorofenil)piperidin-4-il)metil)-2-naftonitrilo (1,08 g, 2,87 mmol), trimetilaluminio (4,31 ml, 8,62 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (0,68 g, 4,31 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (132 mg, 9,51 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 483,3 (M+1); masa exacta de C₂₉H₂₇ClN₄O: 482,19; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,44 (dd, J = 35,9, 10,8 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,64 (dt, J = 21,7, 9,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (t, J = 11,5 Hz, 3H), 1,56 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 53:

3-(3-cloro-4-(4-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3 H)-ona



Etapa 1: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 4-metilbencenosulfonato de (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metilo (1,62 g, 3,81 mmol), 3-(trifluorometil)fenol (0,74 g, 4,58 mmol) y carbonato de cesio (2,48 g, 7,63 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,32 g, 83,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 415,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₁₈ClF₃N₂O₃: 414,10.

Etapa 2: 3-cloro-4-(4-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidina (1,32 g, 3,18 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 10 ml/10 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,78 g, 31,80 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,22 g, 99,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 385,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₀ClF₃N₂O: 384,12.

Etapa 3:

3-(3-cloro-4-(4-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3 H)-ona

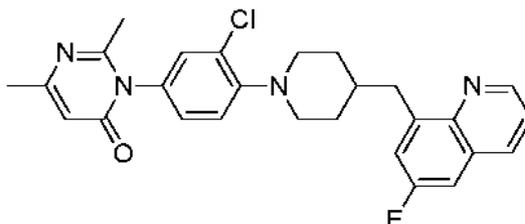
Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((3-(trifluorometil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina (1,22 g, 3,17 mmol), trimetilaluminio (4,75 ml, 9,50 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (0,74 g, 4,76 mmol) en tolueno (10 ml) en

atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (0,99 g, 63,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 492,1 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₅ClF₃N₃O₂: 491,16; y
 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 3,92 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 35,4, 11,4 Hz, 2H), 2,85 - 2,67 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,00 (dd, J = 22,2, 10,8 Hz, 3H), 1,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Ejemplo 54

3-(3-cloro-4-(4-((6-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 8-bromo-6-fluoroquinolina

A una mezcla de 2-bromo-4-fluoroanilina (7,00 g, 36,84 mmol), glicerina (7,00 g, 76,00 mmol) y 3-nitrobenzenosulfonato de sodio (12,44 g, 55,30 mmol) se le añadió ácido sulfúrico al 70 % (26 ml) lentamente. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 20 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua y después se ajustó a pH 7 con solución acuosa de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtro se disolvió en EtOAc. La mezcla se agitó a ta durante un tiempo y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 15/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,08 g, 97,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 226,0 (M+1), 228,0 (M+3); masa exacta de C₉H₅BrFN: 224,96.

Etapa 2: 4-((6-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,17 g, 11,00 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (22 ml, 11,00 mmol, 0,5 mol/l en THF), 8-bromo-6-fluoroquinolina (2,26 g, 10,00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0,30 mmol) y carbonato potásico (1,80 g, 13,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,47 g, 42,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 345,3 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₅FN₂O₂: 344,19.

Etapa 3: clorhidrato de 6-fluoro-8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 excepto que se usó 4-((6-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,47 g, 4,27 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,2 mol/l, 5 ml, 26,00 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-6-fluoroquinolina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno (625 mg, 3,56 mmol), clorhidrato de 6-fluoro-8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina (1,20 g, 4,27 mmol) y TEA (1,08 g, 10,68 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,09 g, 76,3 %).

Etapa 5: 3-cloro-4-(4-((6-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-6-fluoroquinolina (1,09 g, 2,73 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,52 g, 27,30 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (619 mg, 61,4 %).

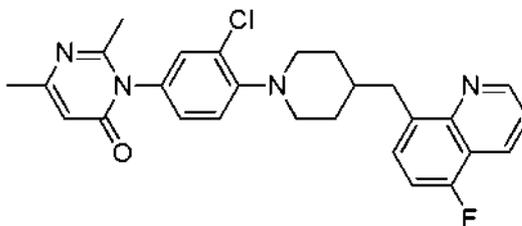
Etapla 6:**3-(3-cloro-4-(4-((6-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

- 5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((6-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina (619 mg, 1,67 mmol), trimetilaluminio (3,4 ml, 6,80 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (395 mg, 2,51 mmol) en tolueno (3 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (366 mg, 45,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM (IEN, ion pos.)m/z: 477,1 (M+1); masa exacta de C₂₇H₂₆ClFN₄O: 476,18; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (dd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 7,32 (tt, J = 14,0, 4,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 36,9, 11,5 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 10,3 Hz, 2H), 2,63 (dtd, J = 25,6, 11,4, 2,1 Hz, 2H),
 15 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 - 1,55 (m, 5H).

Ejemplo 55:**3-(3-cloro-4-(4-((5-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

20

**Etapla 1: 8-bromo-5-fluoroquinolina**

- 25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 54 usando 2-bromo-5-fluoroanilina (7,00 g, 36,84 mmol), glicerina (7,00 g, 76,00 mmol), 3-nitrobenzenosulfonato de sodio (12,44 g, 55,30 mmol) y ácido sulfúrico al 70 % (26 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,52 g, 78,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)m/z: 226,0 (M+1), 228,0 (M+3); masa exacta de C₉H₅BrFN: 224,96.

Etapla 2: 4-((5-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,17 g, 11,00 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (22 ml, 11,00 mmol, 0,5 mol/l en THF), 8-bromo-5-fluoroquinolina (2,26 g, 10,00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0,30 mmol) y carbonato potásico (1,80 g, 13,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,40 g, 40,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 345,2 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₅FN₂O₂: 344,19.

Etapla 3: clorhidrato de 5-fluoro-8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina

- 45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((5-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,40 g, 4,06 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,2 mol/l, 5 ml, 26,00 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapla 4: 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-5-fluoroquinolina

- 50 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 4 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzeno (594 mg, 3,38 mmol), clorhidrato de 5-fluoro-8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina (1,14 g, 4,06 mmol) y TEA (1,03 g, 10,15 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo

(1,09 g, 80,2 %).

55

Etapla 5: 3-cloro-4-(4-((5-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-5-fluoroquinolina (1,09 g, 2,73 mmol) en una mezcla

de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,52 g, 27,30 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 4 para dar un sólido de color amarillo (472 mg, 46,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 370,2 (M+1); masa exacta de C₂₁H₂₁ClFN₃: 369,14.

Etapa 6:

3-(3-cloro-4-(4-((5-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

10

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 excepto que se partió de 3-cloro-4-(4-((5-fluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina (472 mg, 1,28 mmol), trimetilaluminio (2,6 ml, 5,20 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (301 mg, 1,91 mmol) en tolueno (3 ml) en atmósfera de N₂ para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (255 mg, 41,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

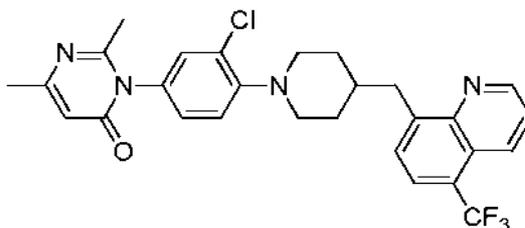
15

EM (IEN, ion pos.)m/z: 477,1 (M+1); masa exacta de C₂₇H₂₆ClFN₄O: 476,18; y
 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,42 (dd, J = 35,7, 11,4 Hz, 2H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,71 - 2,50 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,99 (ddd, J = 15,1, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,51 (m, 4H).

Ejemplo 56

25

3-(3-cloro-4-(4-((5-(trifluorometil)quinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



30

Etapa 1: 4-((5-(trifluorometil)quinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,72 g, 8,69 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (17,4 ml, 8,70 mmol, 0,5 mol/l en THF), 8-bromo-5-(trifluorometil)quinolina (2,00 g, 7,24 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (265 mg, 0,36 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l, 7,3 ml, 21,90 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (820 mg, 28,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35

EM (IEN, ion pos.)m/z: 395,1 (M+1); masa exacta de C₂₁H₂₅F₃N₂O₂: 394,19.

40

Etapa 2: clorhidrato de 8-(piperidin-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)quinolina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-((5-(trifluorometil)quinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,46 g, 11,31 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,16 mol/l, 8,8 ml, 45,41 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,76 g, 100,5 %).

45

Etapa 3: 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)quinolina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 15 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (2,39 g, 13,64 mmol), clorhidrato de 8-(piperidin-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)quinolina (3,76 g, 11,37 mmol) y TEA (3,45 g, 34,10 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,60 g, 50,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

50

EM (IEN, ion pos.)m/z: 450,1 (M+1); masa exacta de C₂₂H₁₉ClF₃N₃O₂: 449,11.

55

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-((5-(trifluorometil)quinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 30 usando cloruro de

amonio (464 mg, 8,67 mmol), una solución de 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-5-(trifluorometil)quinolina (2,60 g, 5,78 mmol) en EtOH (50 ml) y polvo de hierro (2,10 g, 37,57 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,10 g, 86,5 %).

5 Etapa 5:

3-(3-cloro-4-(4-((5-(trifluorometil)quinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

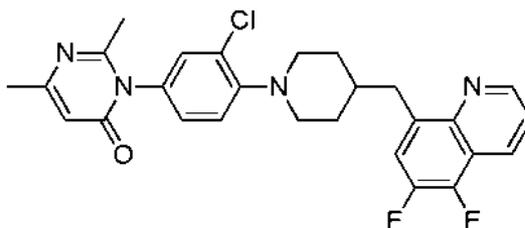
10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((5-(trifluorometil)quinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina (2,10 g, 5,00 mmol), trimetilaluminio (10,0 ml, 20,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (1,10 g, 7,00 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (747 mg, 28,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 527,1 (M+1); masa exacta de C₂₈H₂₆ClF₃N₄O: 526,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,50 - 8,39 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,38 (dd, J = 30,0, 12,3 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,58 (dt, J = 23,3, 10,5 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,78 - 1,50 (m, 5H).

20

Ejemplo 57

3-(3-cloro-4-(4-((5,6-difluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



25

Etapa 1: 4-((5,6-difluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,91 g, 14,75 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (29,5 ml, 14,75 mmol, 0,5 mol/l en THF), 8-bromo-5,6-difluoroquinolina (3,00 g, 12,29 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (449 mg, 0,61 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l, 12,3 ml, 36,90 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,20 g, 49,4 %).

35 Etapa 2: clorhidrato de 5,6-difluoro-8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina

40 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 15 usando 4-((5,6-difluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,20 g, 6,07 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,16 mol/l, 4,5 ml, 23,20 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,60 g, 88,2 %).

Etapa 3: 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-5,6-difluoroquinolina

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 15 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzono (1,13 g, 6,43 mmol), clorhidrato de 5,6-difluoro-8-(piperidin-4-ilmetil)quinolina (1,60 g, 5,36 mmol) y TEA (1,63 g, 16,07 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,10 g, 59,2 %).

50 EM (IEN, ion pos.)m/z: 418,0 (M+1); masa exacta de C₂₁H₁₈ClF₂N₃O₂: 417,11.

Etapa 4: 3-cloro-4-(4-((5,6-difluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina

55 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 30 usando cloruro de amonio (210 mg, 3,95 mmol), una solución de 8-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-5,6-difluoroquinolina (1,10 g, 2,63 mmol) en EtOH (32 ml) y polvo de hierro (956 mg, 17,11 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (980 mg, 96,0 %).

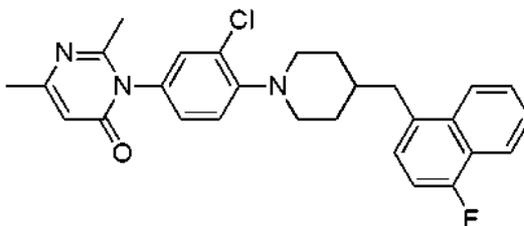
Etapla 5:**3-(3-cloro-4-(4-((5,6-difluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((5,6-difluoroquinolin-8-il)metil)piperidin-1-il)anilina (980 mg, 2,53 mmol), trimetilaluminio (5,1 ml, 10,2 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (596 mg, 3,79 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (248 mg, 19,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM (IEN, ion pos.)m/z: 495,3 (M+1); masa exacta de C₂₇H₂₅ClF₂N₄O: 494,17; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,91 (dd, J = 4,1, 1,6 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 4,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 11,1, 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,39 (dd, J = 32,4, 11,5 Hz, 2H), 3,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (dtd, J = 44,3, 11,5, 2,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,73 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 58**3-(3-cloro-4-(4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

20

**Etapla 1: 4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,24 g, 16,42 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (32,8 ml, 16,40 mmol, 0,5 mol/l en THF), 1-bromo-4-fluoronaftaleno (3,36 g, 14,93 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (546 mg, 0,75 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l, 14,9 ml, 44,8 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,08 g, 99,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30

EM (IEN, ion pos.)m/z: 288,0 (M+1-*t*-Bu); masa exacta de C₂₁H₂₆FNO₂: 343,19.

Etapla 2: clorhidrato de 4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidina

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 15 usando 4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,08 g, 14,79 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,16 mol/l, 11,5 ml, 59,2 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,03 g, 97,4 %).

Etapla 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidina

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzono (2,60 g, 14,83 mmol), clorhidrato de 4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidina (4,15 g, 14,83 mmol) y carbonato potásico (6,15 g, 44,50 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,08 g, 35,2 %).

Etapla 4: 3-cloro-4-(4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-1-il)anilina

50 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 30 usando cloruro de amonio (418 mg, 7,82 mmol), una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidina (2,08 g, 5,21 mmol) en EtOH (32 ml) y polvo de hierro (1,89 g, 33,90 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,92 g, 99,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

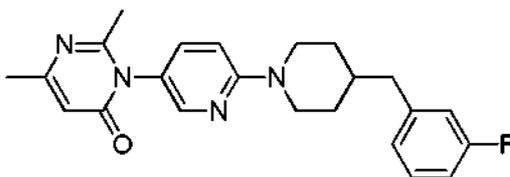
55 EM (IEN, ion pos.)m/z: 369,1 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₂ClFN₂: 368,15.

Etapla 5:**3-(3-cloro-4-(4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 3-cloro-4-(4-((4-fluoronaftalen-1-il)metil)piperidin-1-il)anilina (1,92 g, 5,21 mmol), trimetilaluminio (10,4 ml, 20,8 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (900 mg, 5,73 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,42 g, 57,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 476,3 (M+1); masa exacta de C₂₈H₂₇ClFN₃O: 475,18; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 2H), 7,22 (dt, J = 8,0, 4,1 Hz, 2H), 7,16 - 7,00 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 3,45 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,71 - 2,54 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (ddd, J = 13,6, 6,9, 3,1 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,62 (t, J = 12,0 Hz, 2H).

Ejemplo 59: 3-(6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 2-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)-5-nitropiridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-5-nitropiridina (1,59 g, 10,00 mmol), clorhidrato de 4-(3-fluorobencil)piperidina (2,76 g, 12,00 mmol) y carbonato potásico (6,91 g, 50,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,13 g, 99,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 316,2 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₈FN₃O₂: 315,14.

Etapa 2: 6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-amina

A una solución de 2-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)-5-nitropiridina (3,13 g, 9,93 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 30 ml/30 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (5,54 g, 99,3 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (2,13 g, 75,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

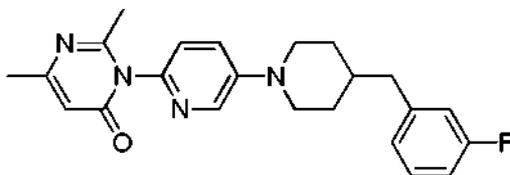
EM (IEN, ion pos.)m/z: 286,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₂₀FN₃: 285,16.

Etapa 3: 3-(6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-amina (1,00 g, 3,50 mmol), trimetilaluminio (7,0 ml, 14,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (826 mg, 5,26 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (320 mg, 23,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 393,2 ((M+1)); masa exacta de C₂₃H₂₅FN₄O: 392,20; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,9, 3,2 Hz, 2H), 6,99 - 6,84 (m, 3H), 6,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,36 (dd, J = 12,2, 10,6 Hz, 2H), 2,86 (c, J = 13,7 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,77 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 1,31 (dd, J = 12,0, 3,6 Hz, 2H).

Ejemplo 60: 3-(5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



Etapa 1: 5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)-2-nitropiridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 5-fluoro-2-

nitropiridina (1,55 g, 10,92 mmol), clorhidrato de 4-(3-fluorobencil)piperidina (2,76 g, 12,01 mmol) y carbonato potásico (4,54 g, 32,85 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,17 g, 63,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 316,2((M+1); masa exacta de C₁₇H₁₈FN₃O₂: 315,14.

Etapa 2: 5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-amina

10 A una solución de 5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)-2-nitropiridina (2,17 g, 6,88 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 50 ml/50 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (3,84 g, 68,81 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo claro (1,13 g, 57,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 286,2 (M+1); Cl₁₇H₂₀FN₃: 285,16.

Etapa 3: N-(5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-3-oxobutanamida

20 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 usando 5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-amina (1,13 g, 3,96 mmol) y 4-metilenooxetan-2-ona (666 mg, 7,92 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,07 g, 73,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 370,2 (M+1); masa exacta de C₂₁H₂₄FN₃O₂: 369,19.

25 **Etapa 4: (Z)-3-amino-N-(5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-il)but-2-enamida**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 8 del ejemplo 12 usando N-(5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-3-oxobutanamida (1,07 g, 2,90 mmol) y una solución de NH₃ en MeOH (7 mol/l, 5,0 ml, 35,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,07 g, 100,3 %).

30

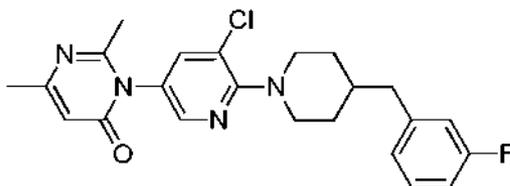
Etapa 5: 3-(5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

35 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 usando (Z)-3-amino-N-(5-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-2-il)but-2-enamida (1,07 g, 2,90 mmol) y ortoacetato de trietilo (35 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (755 mg, 66,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

40 EM (IEN, ion pos.)m/z: 393,1 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₅FN₄O: 392,20; y
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 10,9, 8,3, 5,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 3,90 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (d, J = 11,9 Hz, 3H), 1,48 - 1,36 (m, 2H).

Ejemplo 61:

45 **3-(5-cloro-6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**



50 **Etapa 1: 3-cloro-2-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)-5-nitropiridina**

50

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2,3-dicloro-5-nitropiridina (3,00 g, 15,54 mmol), clorhidrato de 4-(3-fluorobencil)piperidina (4,29 g, 18,67 mmol) y bicarbonato potásico (4,67 g, 46,64 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,42 g, 118,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55

EM (IEN, ion pos.)m/z: 350,2 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₇ClFN₃O₂: 349,10.

Etapa 2: 5-cloro-6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-amina

60 A una solución de 3-cloro-2-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)-5-nitropiridina (6,42 g, 18,35 mmol) en una mezcla de

THF y MeOH (50 ml/50 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (10,25 g, 183,54 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 para dar un aceite de color pardo (4,50 g, 77,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 320,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₉ClFN₃: 319,13.

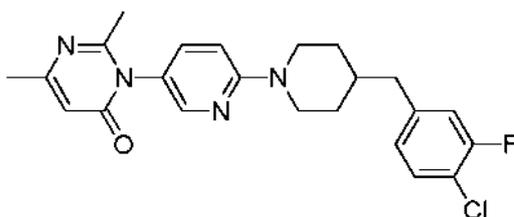
Etapa 3: 3-(5-cloro-6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 5-cloro-6-(4-(3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-amina (1,00 g, 3,13 mmol), trimetilaluminio (6,5 ml, 13,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (983 mg, 6,25 mmol) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (704 mg, 52,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 427,1 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₄ClFN₄O: 426,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 3H), 6,30 (s, 1H), 3,98 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,85 (td, J = 12,7, 2,1 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,79 (t, J = 11,3 Hz, 3H), 1,47 (c, J = 12,3 Hz, 2H).

20 **Ejemplo 62:**

3-(6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona



25

Etapa 1: 2-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)-5-nitropiridina

30 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-5-nitropiridina (703 mg, 4,43 mmol), clorhidrato de 4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidina (1,30 g, 4,92 mmol) y carbonato potásico (2,45 g, 17,70 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,00 g, 64,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 350,1 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₇ClFN₃O₂: 349,10.

35 **Etapa 2: 6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-amina**

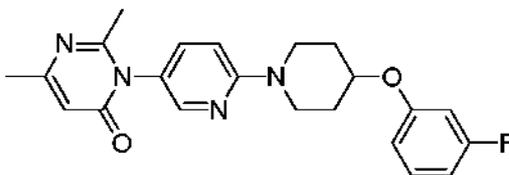
A una solución de 2-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)-5-nitropiridina (1,00 g, 2,86 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (1,60 g, 28,6 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color rojo (564 mg, 61,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 320,2 (M+1); masa exacta de C₁₇H₁₉ClFN₃: 319,13.

45 **Etapa 3: 3-(6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

50 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 6-(4-(4-cloro-3-fluorobencil)piperidin-1-il)piridin-3-amina (564 mg, 1,76 mmol), trimetilaluminio (3,5 ml, 7,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (417 mg, 2,65 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 53,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

55 EM (IEN, ion pos.)m/z: 427,1 (M+1); masa exacta de C₂₃H₂₄ClFN₄O: 426,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 10,0, 1,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 2,87 (cd, J = 13,1, 2,5 Hz, 2H), 2,57 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,81 (ddd, J = 27,3, 15,5, 8,6 Hz, 3H), 1,40 - 1,30 (m, 2H).

Ejemplo 63: 3-(6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**5 Etapa 1: 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-5-nitropiridina (3,17 g, 20,00 mmol), piperidin-4-ol (2,43 g, 24,00 mmol) y bicarbonato potásico (4,00 g, 40,00 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,02 g, 90,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 224,2 (M+1); masa exacta de C₁₀H₁₃N₃O₃: 223,10.

15 Etapa 2: 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il 4-metilbencenosulfonato

A una mezcla de 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (4,02 g, 18,00 mmol), 4-dimetilaminopiridina (440 mg, 3,60 mmol), TEA (5,47 g, 54,00 mmol) y DCM (50 ml) se le añadió cloruro de tosilo (4,12 g, 21,60 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 horas y a la mezcla se le añadió cloruro de tosilo (4,12 g, 21,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante otras 72 horas. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,78 g, 85,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 378,1 (M+1); masa exacta de C₁₀H₁₂N₃O₃S: 257,08.

25 Etapa 3: 2-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-nitropiridina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 27 usando NaH al 60 % (1,53 g, 38,30 mmol), 3-fluorofenol (2,06 g, 18,40 mmol) y una solución de 1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-il 4-metilbencenosulfonato (5,78 g, 15,30 mmol) en 30 ml de DMF para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,20 g, 24,7 %).

EM (IEN, ion pos.)m/z: 318,2 (M+1); C₁₆H₁₆FN₃O₃: 317,12.

35 Etapa 4: 6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina

A una solución de 2-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-nitropiridina (1,20 g, 3,78 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,11 g, 37,80 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color pardo (481 mg, 44,2 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 288,1.0 (M+1); masa exacta de C₁₆H₁₈FN₃O: 287,14.

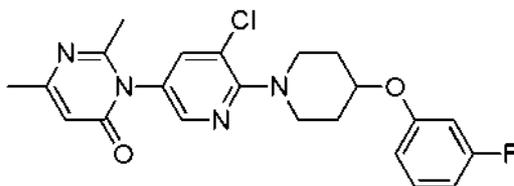
45 Etapa 5: 3-(6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina (481 mg, 1,67 mmol), trimetilaluminio (3,5 ml, 7,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (395 mg, 2,51 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (71 mg, 10,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 395,3 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₃FN₄O₂: 394,18; y

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,77 - 6,72 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,58 (tt, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 2H), 3,73 - 3,50 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 - 2,01 (m, 2H), 1,92 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 64:**60 3-(5-cloro-6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**



Etapa 1: 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol

5 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 28 usando 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1,93 g, 10,0 mmol), piperidin-4-ol (1,11 g, 11,0 mmol) y bicarbonato potásico (2,00 g, 20,0 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,78 g, 108 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

10 EM (IEN, ion pos.)m/z: 258,0 (M+1); masa exacta de $C_{10}H_{12}ClN_3O_3$: 257,06.

Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ilo

15 Una mezcla de 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ol (2,78 g, 10,80 mmol), 4-dimetilaminopiridina (264 mg, 2,20 mmol), cloruro de tosilo (2,47 g, 13,00 mmol) y TEA (50 ml) se calentó a 50 °C durante 3,5 horas y después la mezcla se rellenó con cloruro de tosilo (2,47 g, 13,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche en atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió después a ta y se vertió en DCM (100 ml). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas, después a la mezcla se le añadió 4-dimetilaminopiridina (132 mg, 1,10 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas, después a la mezcla se le añadió cloruro de tosilo en bruto (2,47 g, 13,00 mmol).
 20 La mezcla resultante se agitó durante 5 horas y a la mezcla se le añadió cloruro de tosilo en bruto (2,47 g, 13,00 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (132 mg, 1,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. Después haberse finalizado la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 1/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,06 g, 91,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

25 EM (IEN, ion pos.)m/z: 412,1 (M+1); masa exacta de $C_{17}H_{18}ClN_3O_5S$: 411,07.

Etapa 3: 3-cloro-2-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-nitropiridina

30 Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 1-(3-cloro-5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-ilo (4,06 g, 9,86 mmol), 3-fluorofenol (1,33 g, 11,83 mmol), carbonato potásico (2,73 g, 19,72 mmol) y DMF (60 ml) se agitó a 70 °C en atmósfera de N_2 durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante otras 24 horas, se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 50/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,28 g, 36,9 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

35 EM (IEN, ion pos.)m/z: 352,0 (M+1); masa exacta de $C_{16}H_{15}ClFN_3O_3$: 351,08.

Etapa 4: 5-cloro-6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina

40 A una solución de 3-cloro-2-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)-5-nitropiridina (1,28 g, 3,63 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,03 g, 36,30 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un aceite de color pardo (776 mg, 66,4 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

45 EM (IEN, ion pos.)m/z: 322,0 (M+1); masa exacta de $C_{16}H_{17}ClFN_3O$: 321,10.

Etapa 5: 3-(5-cloro-6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

50 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 5-cloro-6-(4-(3-fluorofenoxi)piperidin-1-il)piridin-3-amina (776 mg, 2,41 mmol), trimetilaluminio (5,0 ml, 10,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (569 mg, 3,62 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N_2 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (340 mg, 33,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

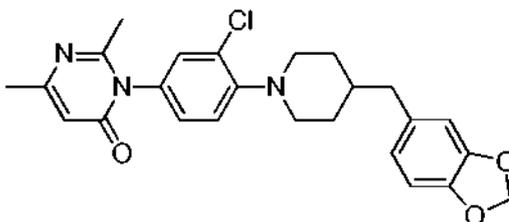
55 EM (IEN, ion pos.)m/z: 429,1 (M+1); masa exacta de $C_{22}H_{22}ClFN_4O_2$: 428,14; y

60 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 8,3, 5,6$ Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,54 (dd, $J = 6,8, 3,4$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 17,7, 13,3$ Hz,

2H), 3,39 (dd, $J = 8,3, 4,0$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 65:

5 **3-(4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**



10 **Etapa 1: 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 15 usando 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,37 g, 12,00 mmol), 9-borabicyclo [3,3,1]nonano (24,0 ml, 12,0 mmol, 0,5 mol/l en THF), 5-bromobenzo[d][1,3]dioxol (2,01 g, 10,00 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0,30 mmol) y solución acuosa de hidróxido de sodio (3 mol/l, 10,0 ml, 30,0 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,45 g, 45,4 %).

15 **Etapa 2: clorhidrato de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 3 usando 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,45 g, 4,54 mmol) y una solución de HCl en EtOAc (5,2 mol/l, 5,0 ml, 26,00 mmol) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **Etapa 3: 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 3 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (723 mg, 4,13 mmol), clorhidrato de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidina (1,16 g, 4,54 mmol) y carbonato potásico (1,71 g, 12,40 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,48 g, 95,5 %).

25 **Etapa 4: 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina**

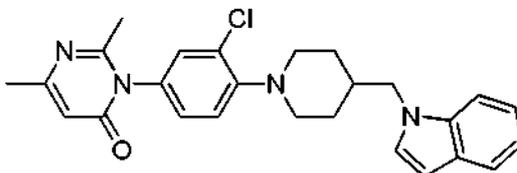
A una solución de 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidina (1,48 g, 3,95 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (v/v = 20 ml/20 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (2,21 g, 39,50 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 **Etapa 5:**

40 **3-(4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 4-(4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina (1,28 g, 3,71 mmol), trimetilaluminio (7,5 ml, 15,00 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (875 mg, 5,57 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (768 mg, 45,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 452,3 (M+1); masa exacta de C₂₅H₂₆ClN₃O₃: 451,17; y
 50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,78 - 6,73 (m, 1H), 6,69 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,56 - 3,34 (m, 2H), 2,74 - 2,58 (m, 2H), 2,54 (dd, $J = 13,9, 7,0$ Hz, 2H), 2,30 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,78 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,65 (dtd, $J = 14,6, 7,3, 3,7$ Hz, 1H), 1,49 (ddt, $J = 13,3, 10,3, 5,3$ Hz, 2H).

Ejemplo 66:**3-(4-(4-((1*H*-indol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona**

5

Etapa 1: 1-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-1*H*-indol

A una suspensión de NaH al 60 % (290 mg, 12,08 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se le añadió una solución de 1*H*-indol (610 mg, 5,21 mmol) en DMF anhidro (3 ml) gota a gota en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 10 minutos y después a la mezcla se le añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metilo (1,70 g, 4,00 mmol) y yoduro potásico (865 mg, 5,21 mmol) en DMF anhidro (10 ml) gota a gota. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C en atmósfera de N₂ durante una noche y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (100 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,60 g, 40,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 370,2 (M+1); masa exacta de C₂₀H₃₀ClN₃O₂: 369,12.

Etapa 2: 4-(4-((1*H*-indol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina

A una solución de 1-((1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)metil)-1*H*-indol (0,60 g, 1,62 mmol) en una mezcla de THF y MeOH (5 ml/5 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (0,90 g, 16,20 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 3 para dar un sólido de color amarillo (350 mg, 63,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

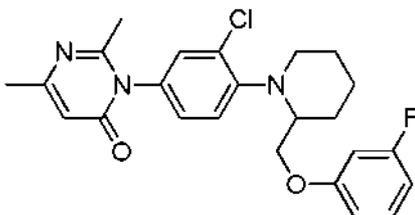
EM (IEN, ion pos.)m/z: 340,1 (M+1); masa exacta de C₂₀H₂₂ClN₃: 339,15.

30

Etapa 3: 3-(4-(4-((1*H*-indol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-clorofenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 2 partiendo de 4-(4-((1*H*-indol-1-il)metil)piperidin-1-il)-3-cloroanilina (350 mg, 1,03 mmol), trimetilaluminio (2,06 ml, 4,12 mmol, 2,0 mol/l en tolueno) y una solución de 3-acetamidobut-2-enoato de metilo (195 mg, 1,24 mmol) en tolueno (5 ml) en atmósfera de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (320 mg, 70,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 447,1 (M+1); masa exacta de C₂₆H₂₇ClN₄O: 446,19; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 7,04 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,13 - 4,05 (m, 2H), 3,46 (dd, *J* = 32,2, 11,8 Hz, 2H), 2,73 - 2,55 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,73 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,58 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H).

Ejemplo 67:**3-(3-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona**

50

Etapa 1: (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-2-il)metanol

Una mezcla de 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenzoceno (7,02 g, 40,00 mmol), piperidin-2-ilmethanol (4,61 g, 40,03 mmol) y dimetilsulfóxido (50 ml) se agitó a 100 °C en atmósfera de N₂ durante 24 horas. Después haberse finalizado la

reacción, la mezcla se enfrió a *ta* y se vertió en DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera saturada (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro (20 g), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice (EP/EtOAc (v/v) = 4/1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (10,83 g, 50,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 271,1 (M+1); masa exacta de C₁₂H₁₅ClN₂O₃: 270,08.

Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de(1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-2-il)metilo

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 28 usando (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-2-il)metanol (5,00 g, 18,47 mmol), TEA (50 ml) y cloruro de tosilo (5,28 g, 27,70 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,72 g, 85,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 425,1 (M+1); masa exacta de C₁₉H₂₁ClN₂O₅S: 424,09.

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 28 usando 3-fluorofenol (1,74 g, 15,53 mmol), NaH al 60 % (932 mg, 38,83 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-2-il)metilo (5,50 g, 12,94 mmol) en 10 ml de DMF para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,78 g, 80,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,1 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈ClFN₂O₃: 364,10.

Etapa 4: 3-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina

A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina (3,76 g, 10,31 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (5,76 g, 103,10 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 para dar un aceite de color amarillo (3,41 g, 98,8 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂O: 334,12.

Etapa 5:

N-(5-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)ciclohexa-1,3-dien-1-il)-3-oxobutanamida

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina (3,40 g, 10,15 mmol) y 4-metilenooxetan-2-ona (1,71 g, 20,31 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,84 g, 66,7 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 419,2 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₄ClFN₂O₃: 418,15.

Etapa 6: (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida

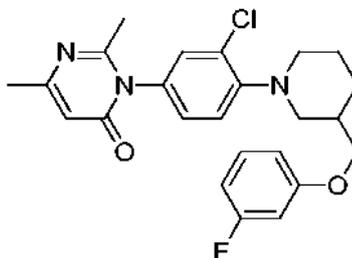
Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 usando N-(5-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)ciclohexa-1,3-dien-1-il)-3-oxobutanamida (2,84 g, 6,78 mmol), MeOH (10 ml) e hidróxido de amonio (10 ml) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7:

3-(3-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 usando (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-(2-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida (2,83 g, 6,78 mmol) y ortoacetato de trietilo (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,61 g, 53,6 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O₂: 441,16; y
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,37-7,28 (7H, m), 6,27 (1H, s), 3,97-4,15 (2H, m), 3,91 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,01 (1H, d), 2,28 (3H, s), 2,06 (3H, s), 1,66-1,79 (6H, m).

Ejemplo 68:**3-(3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

5

Etapa 1: (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-3-il)metanol

10 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 1 del ejemplo 28 usando 2-cloro-1-fluoro-4-nitrobenceno (7,62 g, 43,40 mmol) y piperidin-3-ilmetanol (5,00 g, 43,40 mmol) y TEA (13,18 g, 130,24 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (11,16 g, 95,0 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

15 EM (IEN, ion pos.)m/z: 271,1 (M+1); masa exacta de C₁₂H₁₅ClN₂O₃: 270,08.

Etapa 2: 4-metilbencenosulfonato de(1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-3-il)metilo

20 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 2 del ejemplo 28 usando (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-3-il)metanol (5,80 g, 21,42 mmol), TEA (50 ml) y cloruro de tosilo (6,13 g, 32,14 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,79 g, 85,6 %).

Etapa 3: 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina

25 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 3 del ejemplo 27 usando 3-fluorofenol (2,44 g, 21,75 mmol), NaH al 60 % (1,74 g, 72,49 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (1-(2-cloro-4-nitrofenil)piperidin-3-il)metilo (7,70 g, 18,12 mmol) en 20 ml de DMF para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,96 g, 90,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

30 EM (IEN, ion pos.)m/z: 365,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₁₈ClFN₂O₃: 364,10.

Etapa 4: 3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina

35 A una solución de 1-(2-cloro-4-nitrofenil)-3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidina (3,50 g, 9,59 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió polvo de hierro desactivado (5,36 g, 95,9 mmol). Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 4 del ejemplo 1 para dar un aceite de color amarillo (2,25 g, 70,1 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 335,2 (M+1); masa exacta de C₁₈H₂₀ClFN₂O: 334,12.

Etapa 5: N-(3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida

45 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 5 del ejemplo 1 usando 3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)anilina (2,85 g, 8,51 mmol) y 4-metilenooxetan-2-ona (2,15 g, 25,54 mmol) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,33 g, 65,5 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

EM (IEN, ion pos.)m/z: 419,3 (M+1); masa exacta de C₂₂H₂₄ClFN₂O₃: 418,15.

Etapa 6: (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida

50 Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 6 del ejemplo 1 usando N-(3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-3-oxobutanamida (1,00 g, 2,48 mmol), MeOH (10 ml) e hidróxido de amonio (10 ml) para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 7:**3-(3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)-2,6-dimetilpirimidin-4(3H)-ona**

Se preparó el compuesto del título por el procedimiento descrito en la etapa 7 del ejemplo 1 usando (Z)-3-amino-N-(3-cloro-4-(3-((3-fluorofenoxi)metil)piperidin-1-il)fenil)but-2-enamida (1,00 g, 2,48 mmol) y ortoacetato de trietilo (10 ml) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (300 mg, 27,3 %). El compuesto se caracterizó por los siguientes datos espectroscópicos:

5 EM (IEN, ion pos.)m/z: 442,2 (M+1); masa exacta de C₂₄H₂₅ClFN₃O₂: 441,16; y
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,15-7,22 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,60 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,26-3,53 (m, 2H), 2,62-2,85 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,37 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

10 Ejemplo 69 Método de experimentación con células

1. Siembra de células

15 Se cultivaron células HFL1 en fase de crecimiento exponencial, se digirieron las células y se recogieron usando subcultivo tradicional cuando alcanzaron una fusión de, 85-95 % y se contaron las células para ajustar la densidad celular a 5x10⁴ células por mililitro, después se sembraron las células en placas de 96 pocillos a razón de 100 µl/pocillo y se incubaron en una incubadora con CO₂ al 5 % a 37 °C.

2. Dosificación de las células

20 Se recogió el sobrenadante de las placas de 96 pocillos 24 horas después de que las células se adhirieran a la pared y se añadieron a los pocillos soluciones que contenían los compuestos anteriores a diferentes concentraciones, con 100 µl/pocillo (la concentración de cada uno de los compuestos se encuentra dentro del intervalo de 0,003-8 mmol/l) de cada concentración en 3 replicados y las células se cultivaron durante 48 horas después de la dosis.

3. Evaluación de la densidad óptica

30 Se añadieron 10 µl de solución de CCK-8 a cada pocillo 48 horas después de la dosificación y se incubó durante 2 horas. Se determinó la densidad óptica (A) de cada pocillo usando un lector de microplacas a una longitud de onda de 450 nm. Se calculó la tasa de inhibición de la proliferación celular de cada compuesto basándose en la A usando la siguiente fórmula:

35
$$\text{tasa de inhibición de la proliferación celular (tasa de inhibición, IR)} = (1 - \text{valor del grupo experimental (A}_i\text{)} / \text{valor del grupo de control (A}_o\text{)}) \times 100 \%$$
, en la que la CI₅₀ de cada compuesto a las 48 horas se calculó mediante un programa informático de procesamiento de datos, en donde el grupo de control fue el grupo de blanco.

Ejemplo	CI ₅₀ (mM)	Proporción con PFD (múltiple)	Ejemplo	CI ₅₀ (mM)	Proporción con PFD (múltiple)
6	0,070	121	30	0,060	136
9	0,080	179	32	0,100	107
10	0,078	111	33	0,070	149
12	0,080	112	34	0,090	154
13	0,070	118	35	0,120	119
14	0,060	139	37	0,080	181
15	0,065	151	44	0,070	139
16	0,070	139	51	0,037	618
17	0,070	137	53	0,038	602
19	0,070	137	54	0,040	209
22	0,090	101	56	0,040	209
25	0,100	107	57	0,060	168
26	0,060	137	58	0,064	357
29	0,090	107			

40 La proporción en relación con PFD (múltiple) significa la relación de la CI₅₀ de la pirfenidona al compuesto y cuando mayor sea el múltiplo, mejor será la actividad inhibidora in vitro del compuesto.

Conclusión:

5 La característica común de la fibrosis orgánica es el exceso de deposición de matriz extracelular (ME) y de remodelado estructural de los órganos y tejidos y algunas citocinas (CK) participan en el proceso. Tras efectuar una exploración mediante ensayos con células *in vitro*, se observó que los compuestos divulgados en el presente documento son más activos que la pirfenidona y que algunos de los compuestos divulgados en el presente documento son aproximadamente 200 veces más activos que la pirfenidona y que los compuestos divulgados en el presente documento pueden evitar la reacción fototóxica producida por la pirfenidona y son eficaces contra la fibrosis.

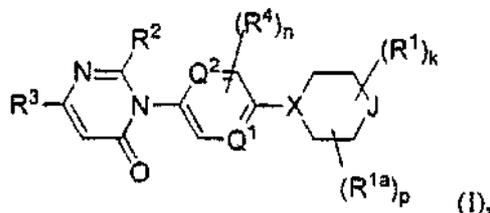
10 Cabe destacar que los términos tales como "primero" y "segundo" se usan en el presente documento con fines descriptivos y no pretenden indicar o implicar una importancia o implicación relativa especificada por el número de características técnicas indicadas. Por lo tanto, las características definidas por "primero", "segundo" pueden incluir explícita o implícitamente una o más características de las mismas. Además, en la descripción de la presente divulgación, "más" se refiere a dos o más de dos, a menos que se describa expresamente de otro modo.

15 La referencia a lo largo de la presente memoria descriptiva a "una realización", "algunas realizaciones", "una realización", "otro ejemplo", "un ejemplo", "un ejemplo específico" o "algunos ejemplos", significa que un se incluye rasgo, estructura, material o característica particular descrita en relación con la realización o ejemplo en al menos una realización o ejemplo de la presente divulgación. Por lo tanto, la aparición de las expresiones tales como "en algunas realizaciones", "en una realización", "en otro ejemplo", "en un ejemplo", "en un ejemplo específico" o "en algunos ejemplos" en diversas partes a lo largo de la presente memoria descriptiva no se refiere necesariamente a la misma realización o ejemplo de la presente divulgación. Además, pueden combinarse los rasgos, estructuras, materiales o características específicas de cualquier modo adecuado en una o más realizaciones o ejemplos.

20 Aunque se han mostrado y descrito realizaciones explicativas, los expertos en la materia apreciarán que las realizaciones anteriores no pueden interpretarse como limitantes de la presente divulgación y pueden efectuarse cambios, alternativas y modificaciones en las realizaciones sin desviarse del alcance de la presente invención, tal como se define por las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde, cada uno de Q¹ y Q² es independientemente N o CH;

X es N o CH;

J es -O-, -C(=S)-, -(CH₂)_m-O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)_t-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_tN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)- o -(CH₂)_m;

cada R¹ es independientemente -Y-R⁵, en donde cada Y es independientemente -O-, -C(=S)-, -(CH₂)_m-O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(=O)_t-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_tN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)- o -(CH₂)_m;

cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, alquenilo, alquinilo, nitro, mercapto, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, alquil(-O-C(=O)-, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, ariloxi, heteroariloxi, haloalcoxi o cicloalquilalquilo;

cada uno de R² y R³ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, haloalcoxi, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

cada R⁴ es independientemente H, hidroxilo, carboxilo, amino, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, mercapto, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquilamino, alquiltio, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

cada R⁵ es independientemente heterobicycliclo puenteado, bicycliclo puenteado, bicycliclo condensado, heterobicycliclo condensado, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;

cada R⁶ es H;

cada t es independientemente 0, 1 o 2;

cada m es independientemente 1, 2, 3 o 4;

cada uno de n y p es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y

k es 1, 2, 3 o 4;

en donde cada uno de -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_tN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)-, -(CH₂)_m-, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, aminoalcoxi, alquil-O-C(=O)-, arilo, ariloxi, heteroariloxi, haloalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterobicycliclo puenteado, bicycliclo puenteado, bicycliclo condensado, heterobicycliclo condensado, alquilamino y alquiltio está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil-O-C(=O)-, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, mercapto, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi y haloalcoxi.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

cada R⁵ es independientemente heterobicycliclo C₅₋₁₂ puenteado, bicycliclo C₅₋₁₂ puenteado, bicycliclo C₅₋₁₂ condensado, heterobicycliclo C₅₋₁₂ condensado, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄; y

cada R⁶ es H;

en donde cada uno de -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)-, -S(=O)_tN(R⁶)-, -CH=CH-, -N(R⁶)C(=O)-, -(CH₂)_m-, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, heterobicycliclo C₅₋₁₂ puenteado, bicycliclo C₅₋₁₂ puenteado, bicycliclo C₅₋₁₂ condensado, heterobicycliclo C₅₋₁₂ condensado, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄ y alquiltio C₁₋₄ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ y haloalcoxi C₁₋₄.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

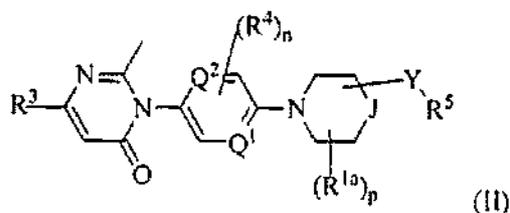
cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, nitro, mercapto, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-

alquilo C₁₋₄, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroariloxi C₁₋₉, haloalcoxi C₁₋₄ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₄;

cada uno de R² y R³ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxi, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆; y

cada R⁴ es independientemente H, hidroxilo, carboxilo, amino, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, mercapto, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₄, heteroarilo C₁₋₉, heteroaril C₁₋₉-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₂₋₁₀, heterocicliil C₂₋₁₀-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₆.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II) o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

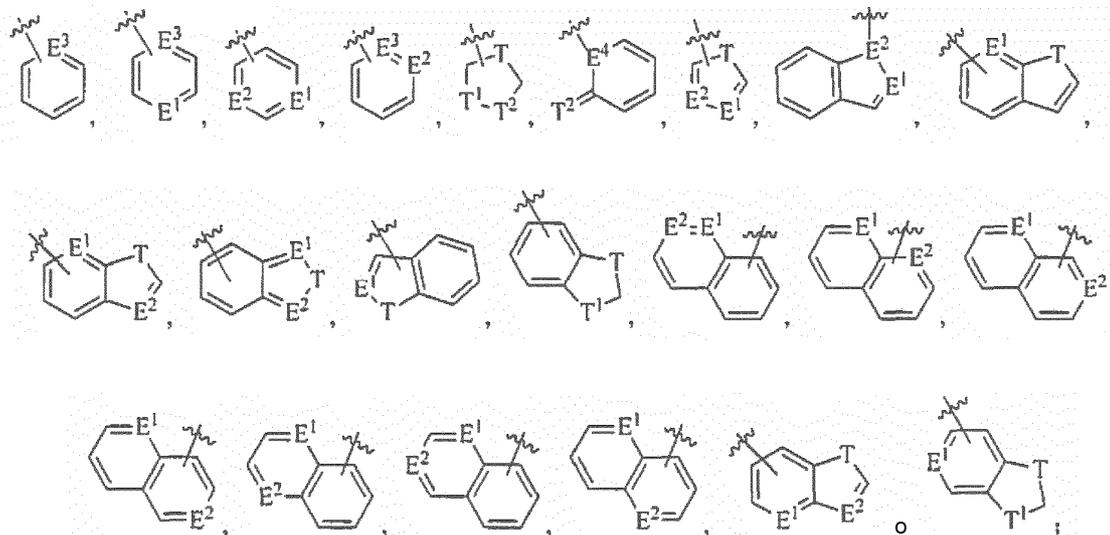


en donde, cada uno de Q¹ y Q² es independientemente N o CH;

J es -O- o -(CH₂)_m-; y

Y es -O-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)- o -(CH₂)_m-.

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, en donde, cada Y es independientemente -O-, -(CH₂)_m-O-, -(CH₂)_m-N(R⁶)-, -N(R⁶)- o -(CH₂)_m-; cada R⁵ es independientemente



en donde, cada E¹, E², E³ y E⁴ es independientemente N o CR⁷.

cada T, T¹ y T² es independientemente -NR⁸-, -O-, -S- o -CR⁷R^{7a}-;

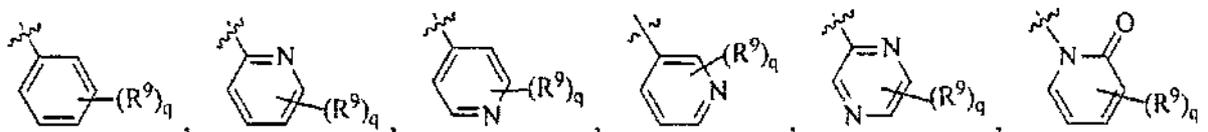
cada R⁷ y R^{7a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ o haloalcoxi C₁₋₄;

en donde, cada R⁵ está independiente y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ y haloalcoxi C₁₋₄;

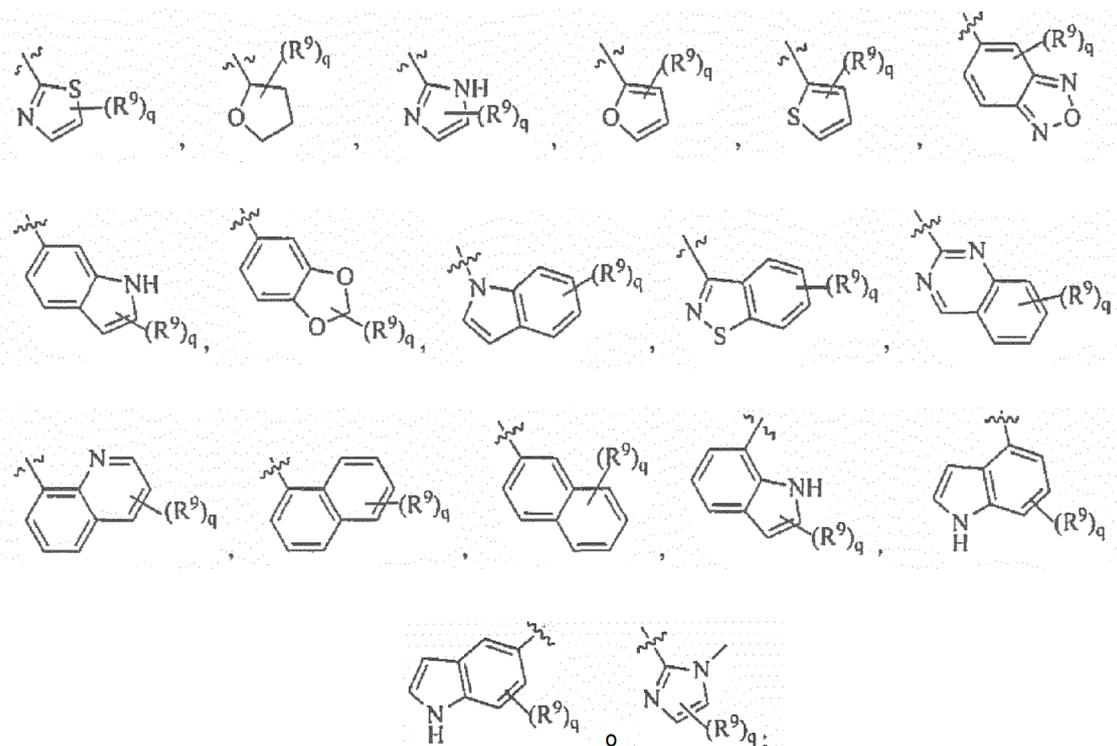
cada R⁶ es H; y

cada R⁸ es independientemente H, alquilo C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₁₋₉.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, en donde, cada R⁵ es independientemente



5



10 en donde, cada R⁹ es independientemente H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, alquil C₁₋₄-O-C(=O)-, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, ciano, nitro, amino, alquilamino C₁₋₄, mercapto, alquiltio C₁₋₄, arilo C₆₋₁₀, ariloxi C₆₋₁₀, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉ o haloalquiloxi C₁₋₄; y cada q es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

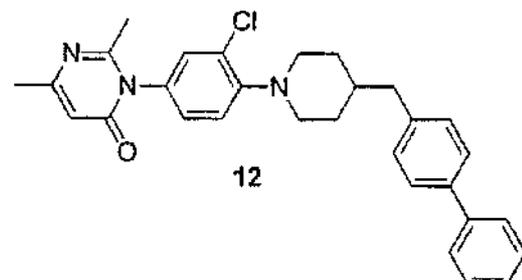
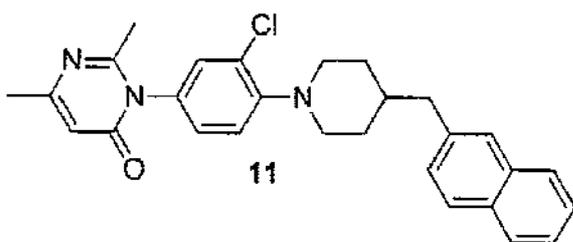
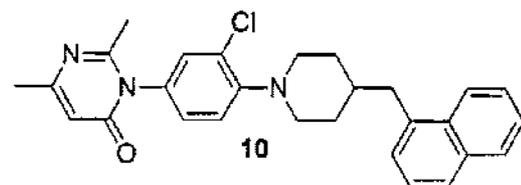
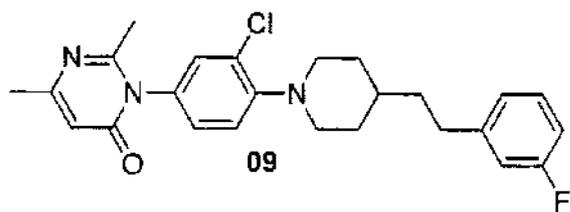
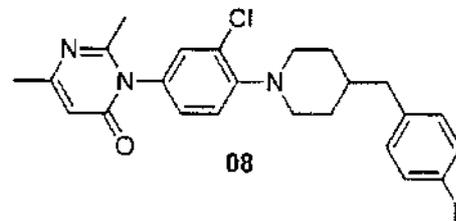
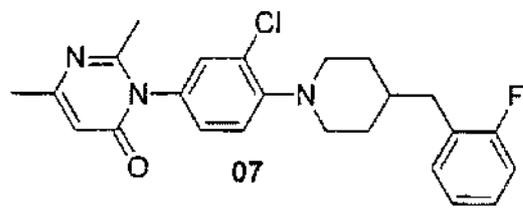
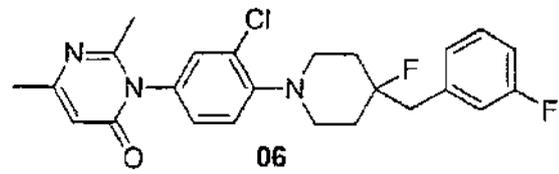
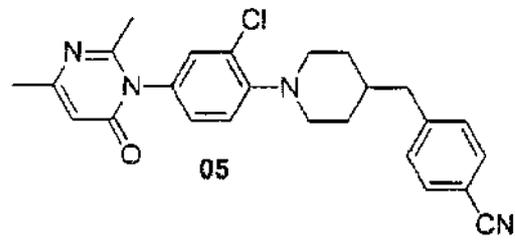
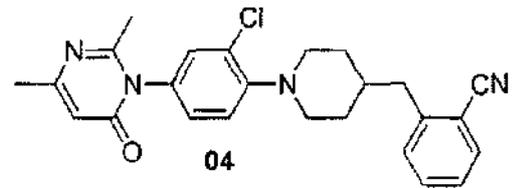
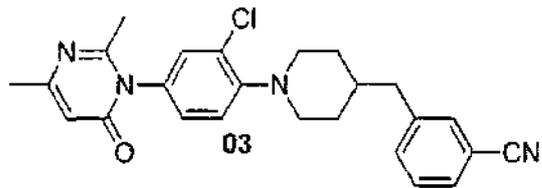
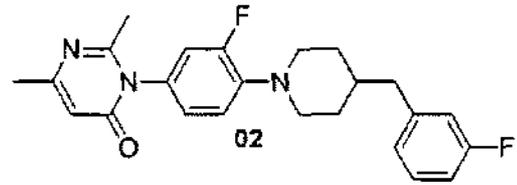
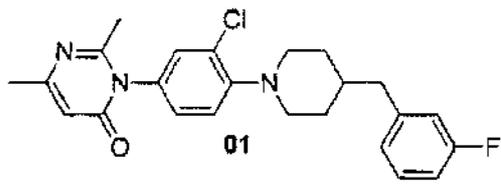
15 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde, cada R⁹ es independientemente H, oxo (=O), F, Cl, Br, I, metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, propil-O-C(=O)-, butil-O-C(=O)-, *terc*-butil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, isopropilo, etenilo, 3-propenilo, propenilo, alquinilo C₂₋₄, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-fluoroetilo, ciano, nitro, amino, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, mercapto, metiltio, etiltio, propiltio, arilo C₆₋₁₀, fenoxi, heteroarilo C₁₋₉, heteroariloxi C₁₋₉, trifluoroetoxi o trifluorometoxi.

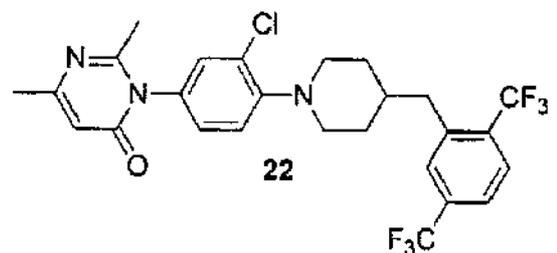
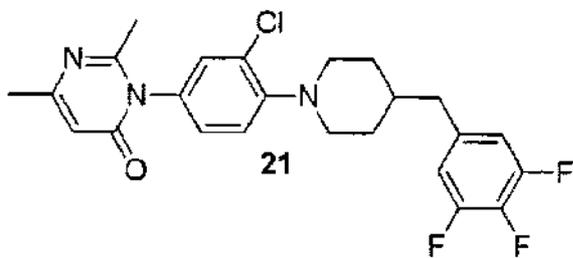
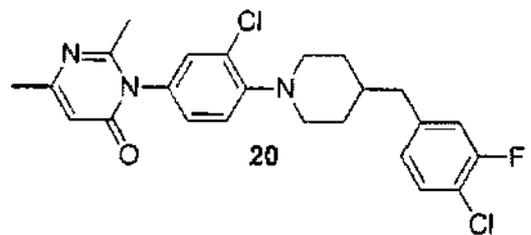
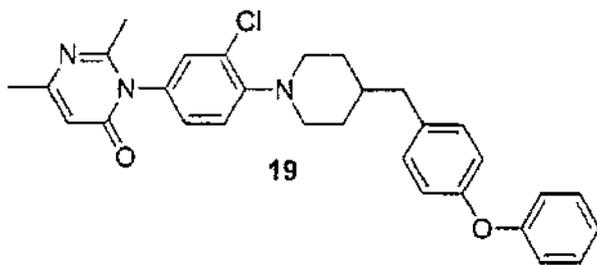
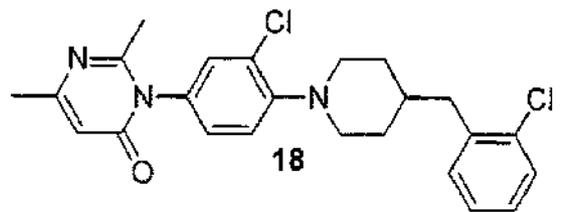
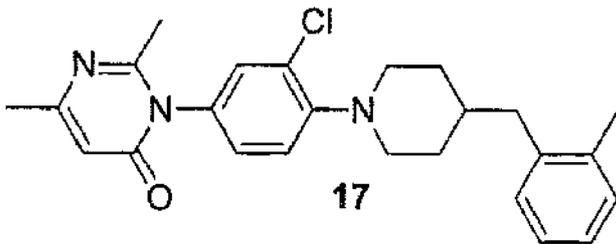
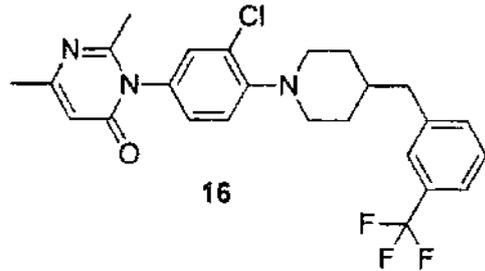
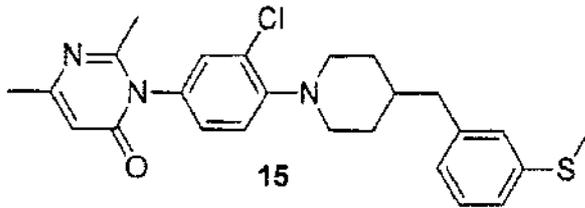
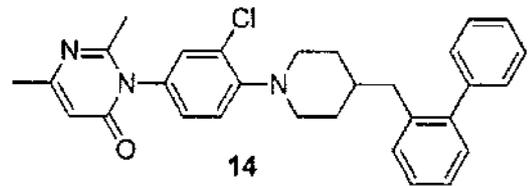
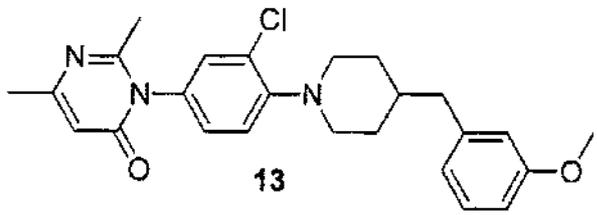
20 8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 4, en donde, cada R^{1a} es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, isopropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1-fluorometilo, 1-cloroetilo, metoxi, propoxi, etoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metiltio, etiltio, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, nitro, mercapto, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-O-C(=O)- o fenilo;

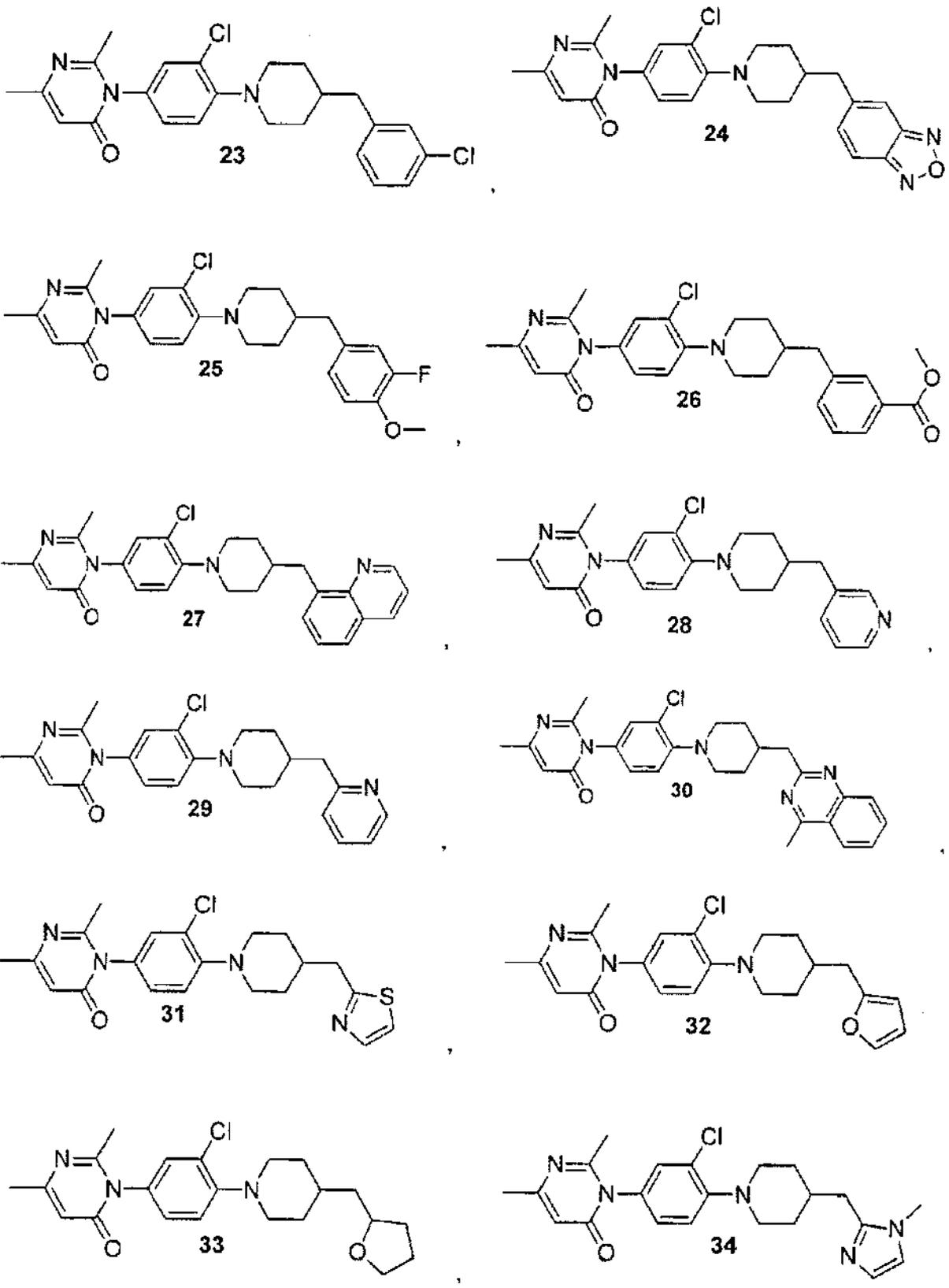
25 cada uno de R² y R³ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxilo, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-cloroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi, 1-cloroetoxi, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₄; y

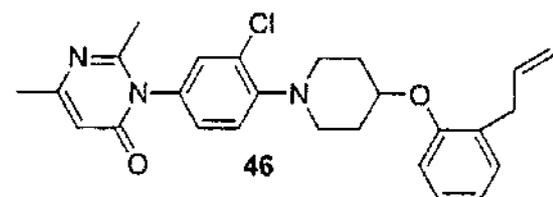
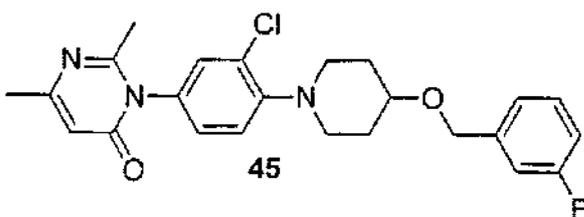
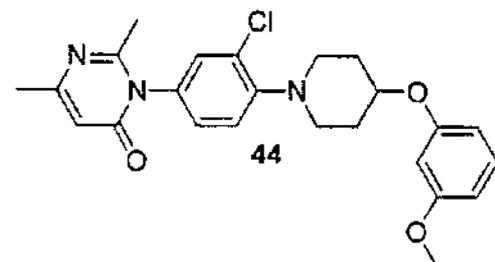
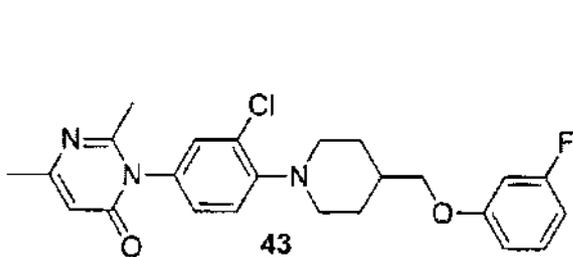
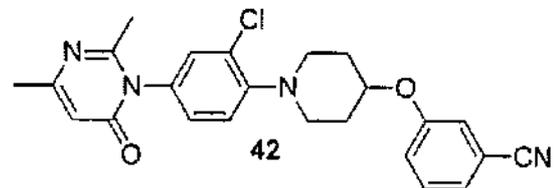
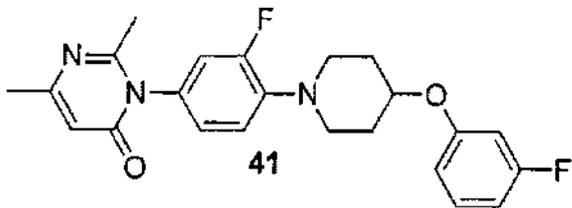
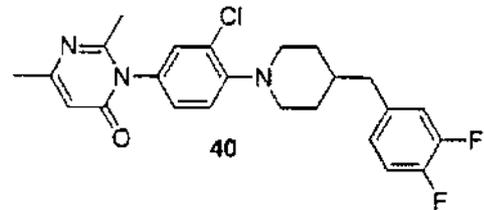
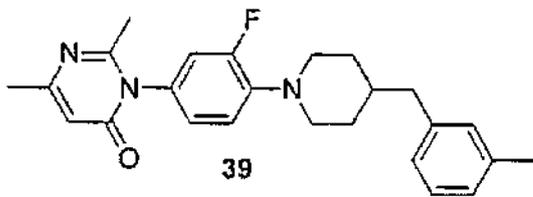
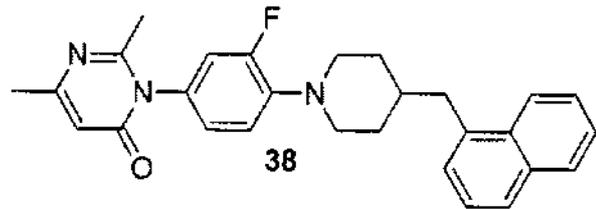
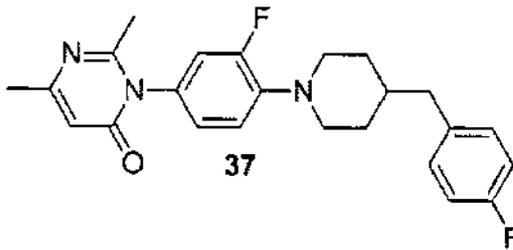
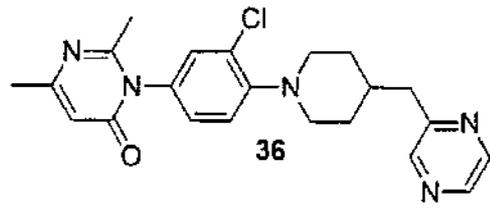
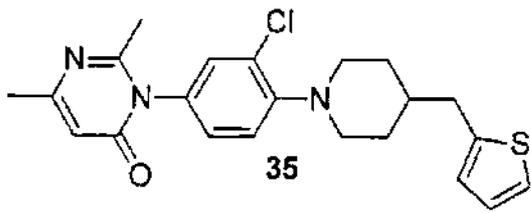
30 cada R⁴ es independientemente H, F, Cl, Br, I, ciano, carboxilo, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, *terc*-butilo, trifluorometilo, clorometilo, trifluoroetilo, 1-cloroetilo, metoxi, etoxi, propoxi, hidroxialcoxi C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, aminoalcoxi C₁₋₄, trifluorometoxi, 1-cloroetoxi, fenilo o fenil-alquilo C₁₋₄.

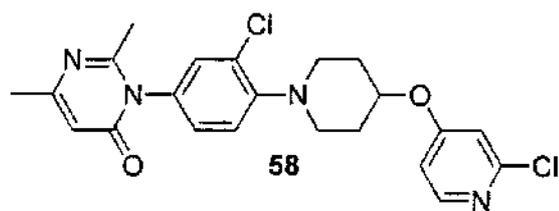
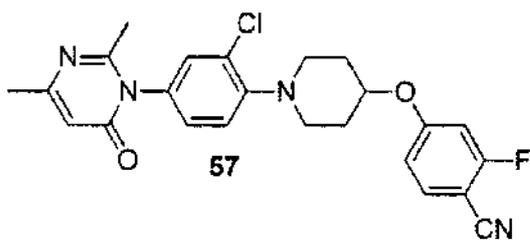
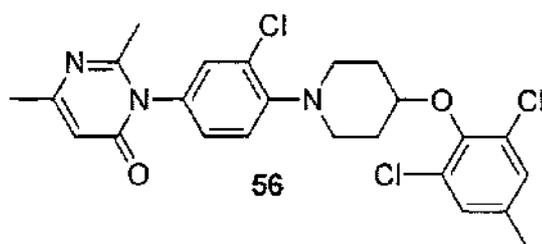
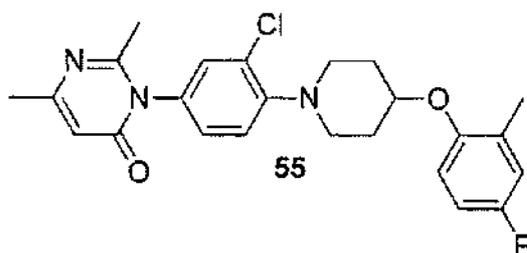
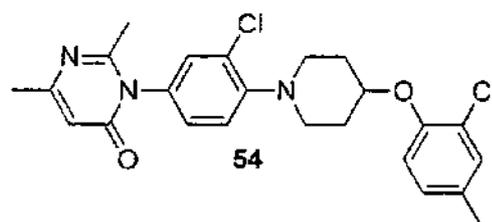
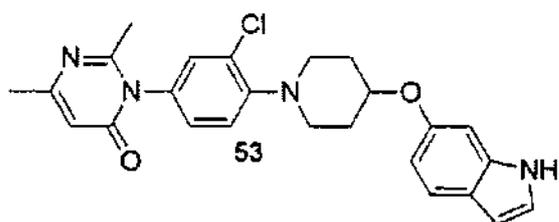
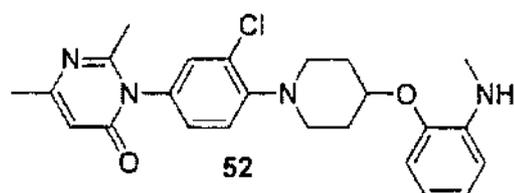
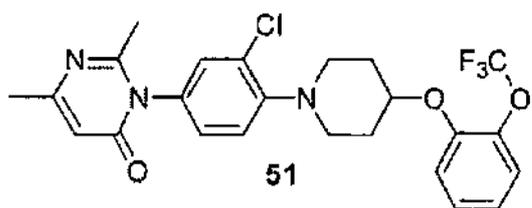
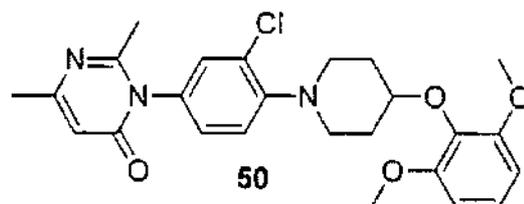
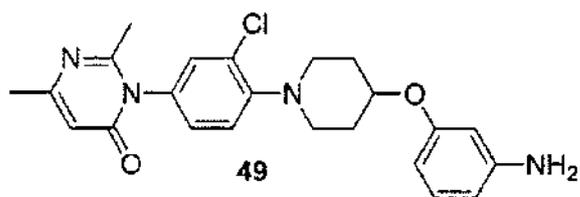
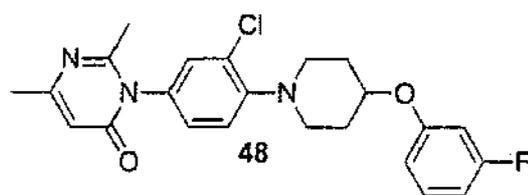
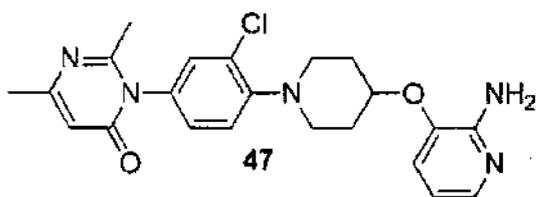
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:

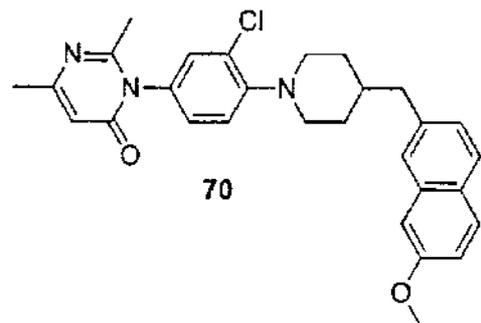
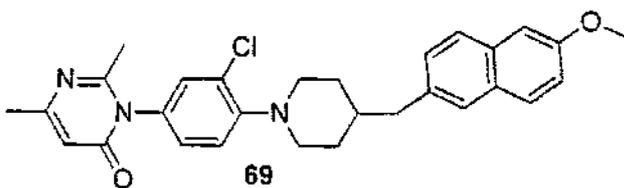
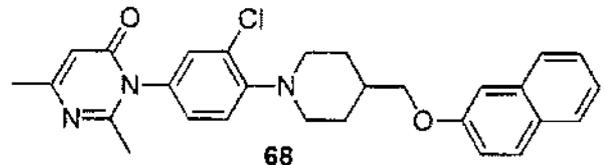
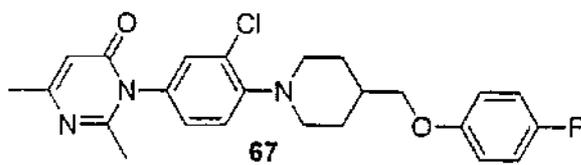
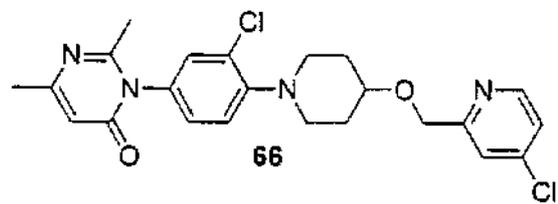
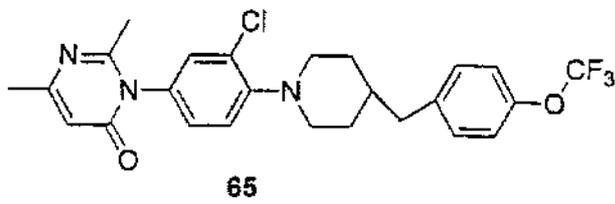
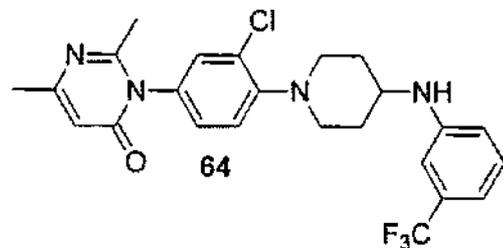
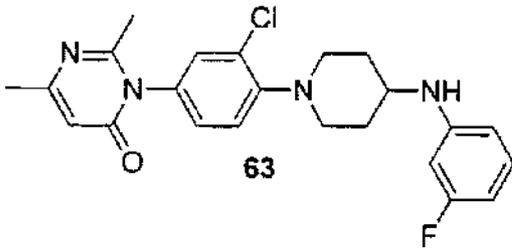
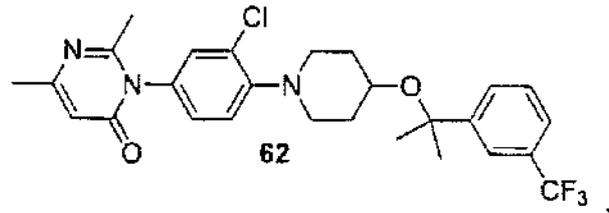
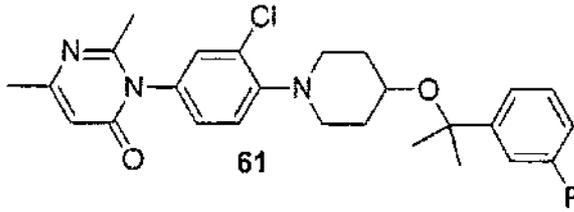
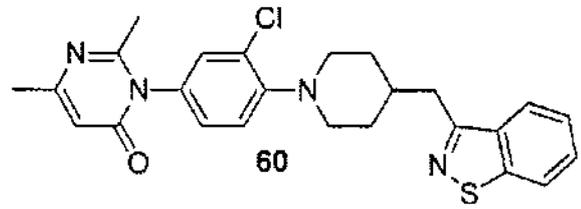
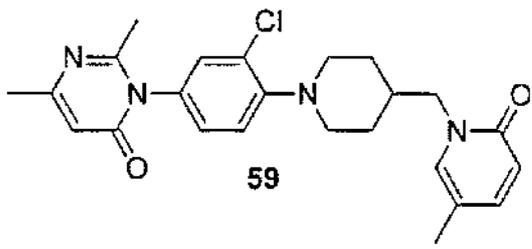


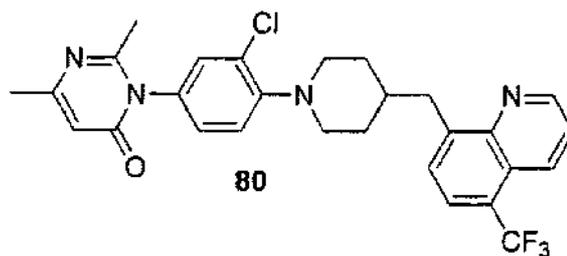
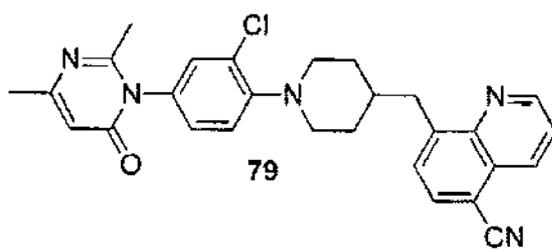
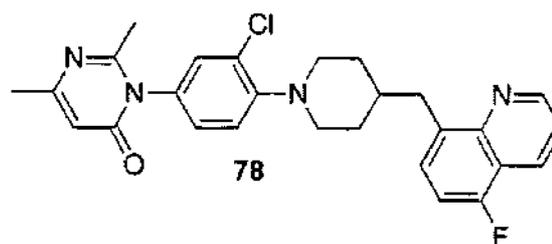
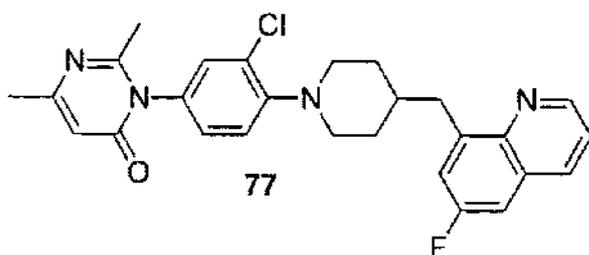
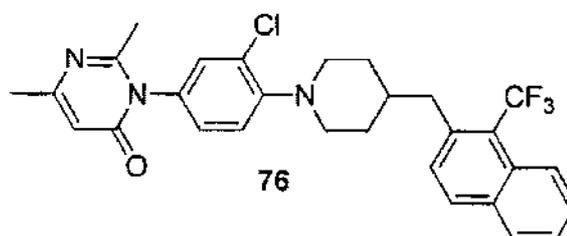
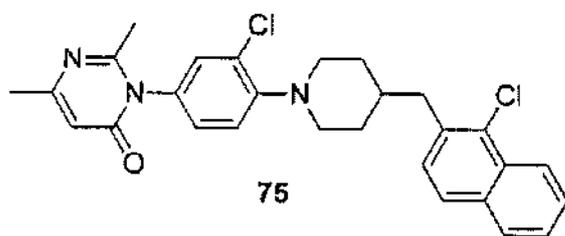
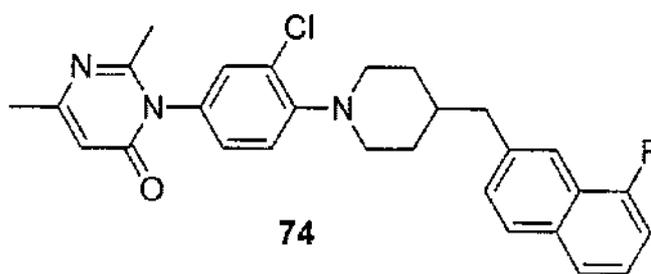
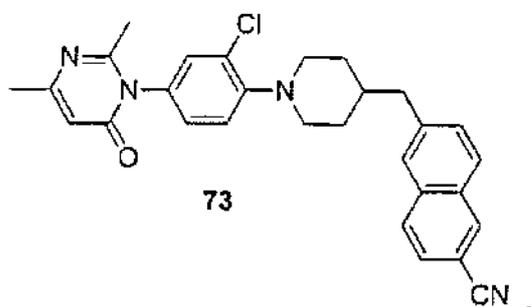
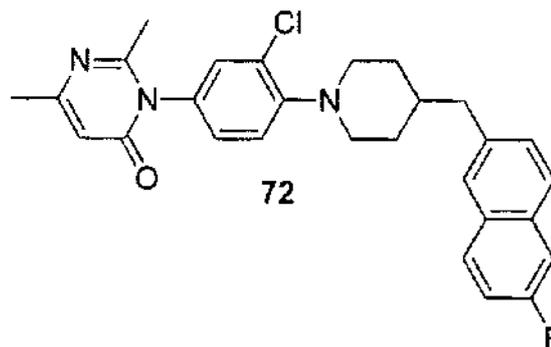
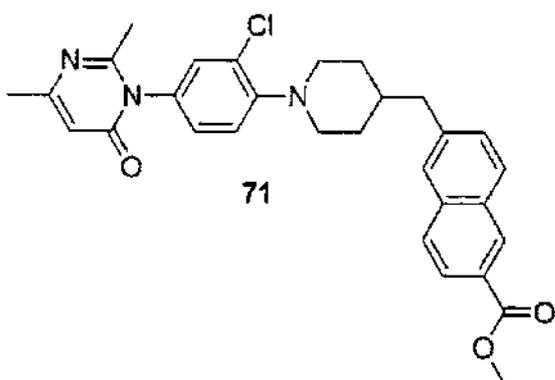


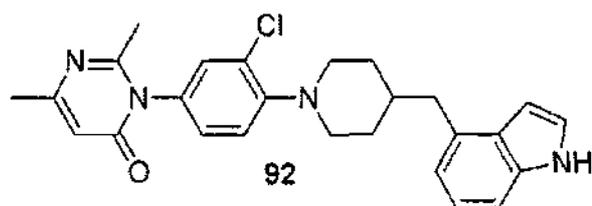
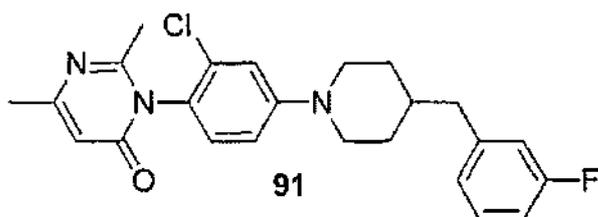
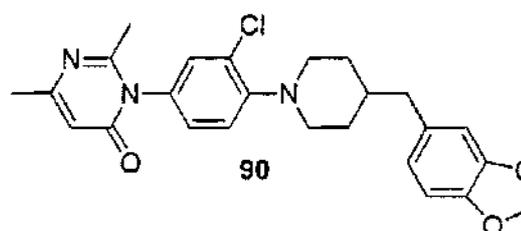
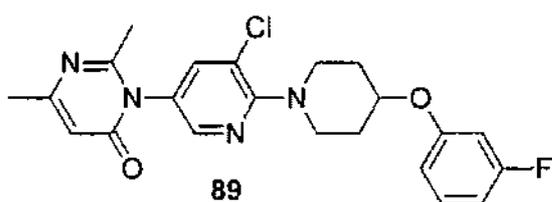
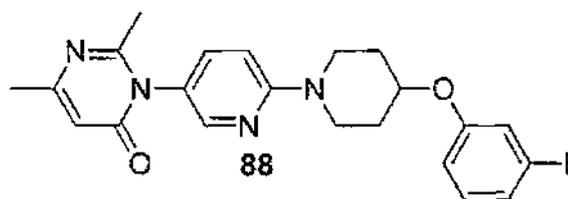
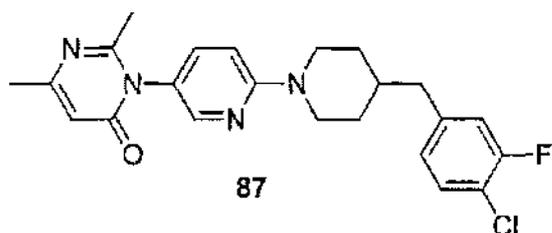
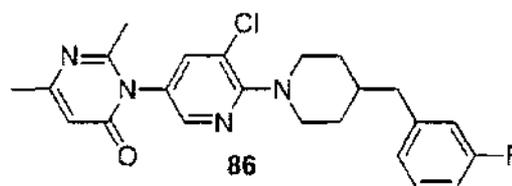
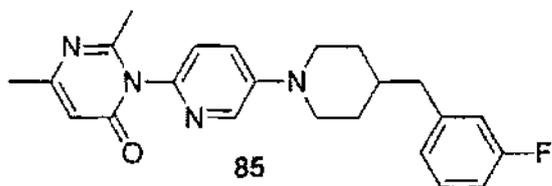
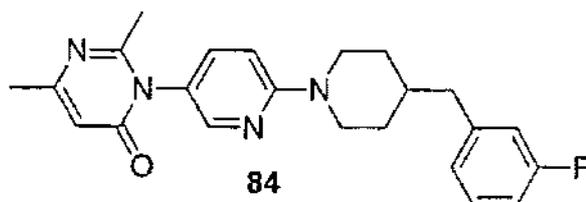
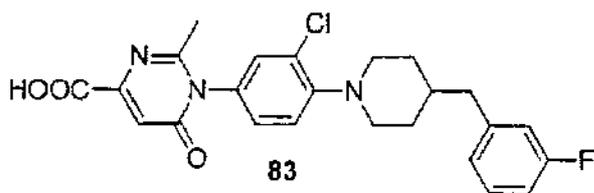
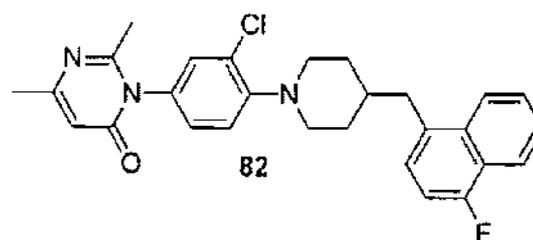
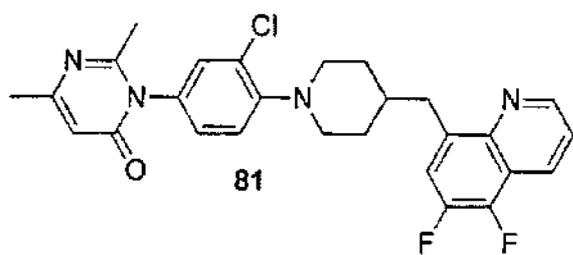


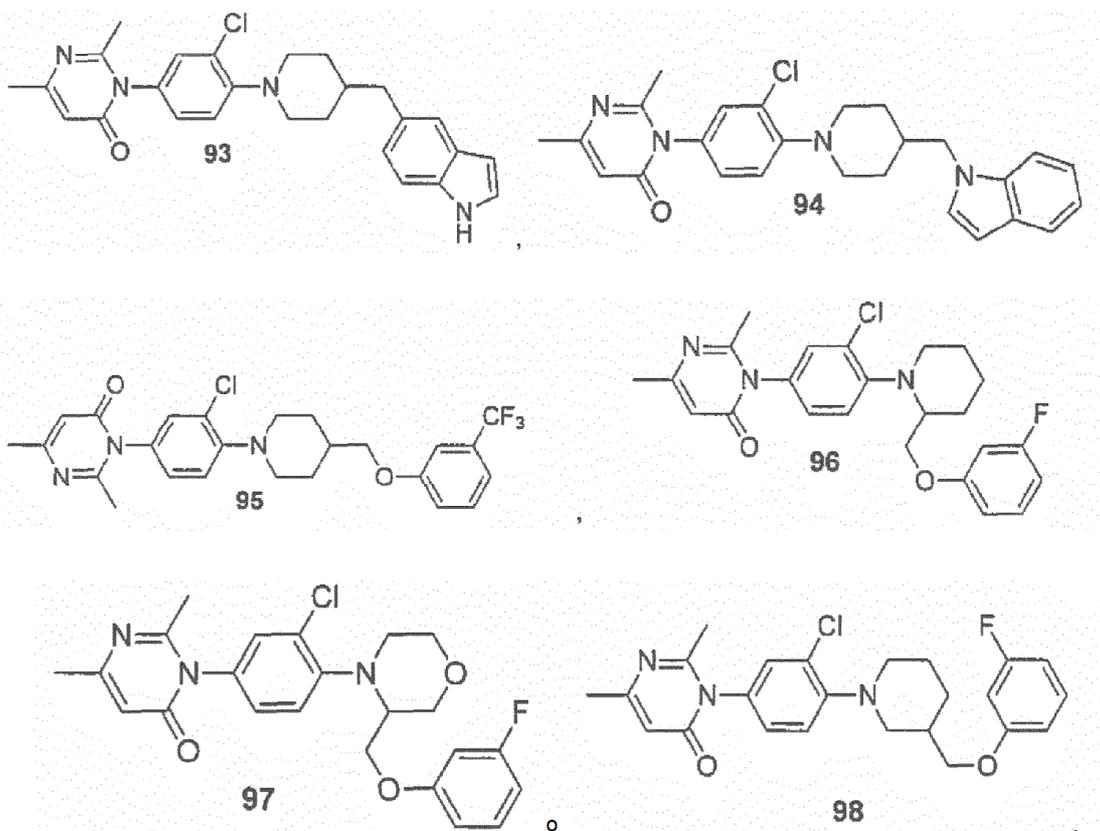












o un estereoisómero, un isómero geométrico, un tautómero, un *N*-óxido, un solvato, un hidrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un soporte, un excipiente, un diluyente, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptables o una combinación de los mismos.

10

11. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 en la fabricación de un medicamento para prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de las fibrosis tisular u orgánica.

15

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde las fibrosis tisular u orgánica son fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.

20

13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en prevenir, controlar, tratar o aliviar la gravedad de las fibrosis tisular u orgánica.

25

14. El compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en donde las fibrosis tisular u orgánica son fibrosis intersticial renal, glomeruloesclerosis, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, FPI, fibrosis peritoneal, fibrosis del miocardio, dermatofibrosis, adherencias postquirúrgicas, hipertrofia benigna de próstata, fibrosis de músculos esqueléticos, dermatoesclerosis, esclerosis múltiple, fibrosis pancreática, cirrosis hepática, miosarcoma, neurofibroma, fibrosis pulmonar intersticial, nefropatía diabética, enfermedad de Alzheimer o fibrosis vascular.