

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 675**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2014 PCT/GB2014/052428**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15019103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2014 E 14750620 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 3030553**

54 Título: **Derivados de piperidina y azepina como moduladores del receptor de procineticina**

30 Prioridad:

08.08.2013 GB 201314286

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

26.04.2018

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)**

**1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**BOUSBA, SARAH;
GOLDBY, ANNE;
JENKINS, KERRY;
KINSELLA, NATASHA y
TEALL, MARTIN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 665 675 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina y azepina como moduladores del receptor de procineticina

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de piperidina y azepina en la terapia, en particular para el tratamiento o la prevención de afecciones psiquiátricas y neurológicas.

10 Las procinetinas son péptidos reguladores ricos en cisteína que se cree que ejercen actividad de señalización a través de dos receptores acoplados a la proteína G altamente conservados (GPCR), el receptor de procineticina 1 (PKR1 o PROKR1) y el receptor de procineticina 2 (PKR2 o PROKR2), que pertenecen al dominio 7-transmembrana, superfamilia del receptor acoplado a la proteína G (GPCR).

15 El receptor de procineticina 1 (también denominado GPR73) muestra 87 % de homología con el receptor de procineticina 2 (también denominado GPR73L1). Las procinetinas (PK1 y PK2) contienen 86 y 81 aminoácidos respectivamente y comparten el 45 % de identidad de aminoácidos. Ambas procinetinas activan los dos receptores de procineticina, PKR1 y PKR2, con una potencia similar.

20 Los receptores de PKR1 se acoplan a las proteínas G_q/G_{11} y producen la activación de la fosfolipasa C, la producción de fosfato de inositol y la movilización del calcio. Además, también se ha descrito la activación de las vías de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK).

25 PKR1 está ampliamente distribuido en los tejidos periféricos, incluidos el tracto intestinal, los testículos, el útero, los pulmones, los ganglios de la raíz dorsal de ratones, los macrófagos, los huesos, el corazón, el recto, el adiposo blanco y los leucocitos de la sangre periférica. Además, el receptor se expresa en el cerebro, particularmente en las regiones olfativas, así como en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (DRG), el hipocampo de ratones, el giro dentado, la corteza cerebelosa, la corteza cerebral, el hipocampo humano, las amígdalas, el bulbo raquídeo y la médula espinal.

30 Las procinetinas se identificaron originalmente como agentes potentes que median la motilidad intestinal, pero después se demostró que promueven la angiogénesis en las glándulas esteroideas (p. ej., la glándula adrenal), el corazón y los sistemas reproductores. También modulan la neurogénesis, los ritmos circadianos, la nocicepción, la hematopoyesis y la respuesta inmunitaria. Se cree que las procinetinas están asociadas con patologías del sistema nervioso y reproductivo, el infarto de miocardio y la tumorigénesis.

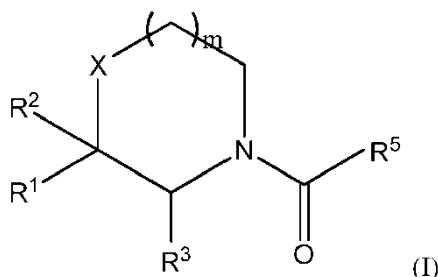
35 En consecuencia, el antagonismo de las funciones de las procinetinas puede ser útil en el tratamiento, por ejemplo, de trastornos o enfermedades gastrointestinales, incluida la motilidad gastrointestinal; la angiogénesis; la hematopoyesis; la diabetes (p. ej., como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional N.º WO 2010/077976) y dolor (p. ej., como se describe en la publicación de la solicitud de patente internacional N.º WO 2007/079214).

40 Determinados derivados de piperidina son compuestos químicos de colección conocidos que no presentan un uso conocido y que están disponibles de proveedores comerciales como Chembridge Corporation, en particular, los siguientes compuestos que tienen los números de registro CAS 1413415-35-6, 1332132-31-6, 1377991-39-3, 1394611-35-8, 1422898-16-5, 1413524-91-0, 1413422-99-7, 1413132-09-8, 1394546-79-2, 1394514-90-9, 1394445-54-5, 1394350-35-6, 1185671-22-0, 1185568-86-8, 1060938-40-0, 958579-44-7 y 958573-72-3.

45 Además, WO 2004/048334y WO 2005/115389 describen determinados compuestos de piperidina sustituidos con fenilo para uso como agonistas del receptor del activador del proliferador de peroxisoma (PPAR) y US 2009/0197859 describe determinados derivados de piperidina y azepina como ligandos de 5-HT.

50 Los autores han descubierto una nueva clase de compuestos que son moduladores del receptor de procineticina que tienen perfiles de actividad deseables. Los compuestos de la presente invención tienen propiedades de potencia, selectividad y/o farmacocinética beneficiosas.

55 De acuerdo con la presente invención, por lo tanto, se proporciona un compuesto de fórmula



donde:

- 5 R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀ que está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo (=O), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfínilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcocicarbonilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -CONR⁸R⁹, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₆;
- 10 R² representa un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo hidroxilo o alcoxi C₁-C₃ y R³ representa un átomo de hidrógeno, o R² y R³ pueden formar juntos un enlace carbono-carbono;
- X representa un grupo CHR⁴;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno o, cuando R representa un átomo de hidrógeno, R⁴ junto con R² pueden formar un enlace carbono-carbono;
- 15 m es 1 o 2;
- R⁵ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más átomos de nitrógeno del anillo como los únicos heteroátomos del anillo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfínilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcocicarbonilo C₁-C₆, -NR¹⁰R¹¹, -CONR¹²R¹³, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₆;
- 20 R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo;
- R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;
- 25 R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo; y
- 30 R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea:

- 35 (3-(4-clorofenil)-1-piperidinil)(1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-il)metanona,
 (2-(etilamino)-5-pirimidinil)(3-fenil-1-piperidinil)metanona,
 (6-amino-3-piridinil)(3-(2-metilfenil)-1-piperidinil)metanona,
 (2-amino-4-piridinil)(3-(2-metilfenil)-1-piperidinil)metanona,
 [1-etil-3-(1-metietil)-1H-pirazol-5-il][3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,
 [4-metil-2-(1-metietil)-5-pirimidinil][3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,
 40 [3-(2-metilfenil)-1-piperidinil][2-(4-morfolinil)-5-pirimidinil]metanona,
 [3-(3-metilfenil)-1-piperidinil](1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-il)metanona,
 [3-(3-metilfenil)-1-piperidinil]-2-piridinil-metanona,
 5-[[3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]carbonil]-2-piridinilcarbonitrilo,
 (2-metoxi-3-piridinil)[3-(3-metilfenil)-1-piperidinil] metanona,
 45 [3-(2-metilfenil)-1-piperidinil](3-propil-1H-pirazol-4-il)metanona,
 (1-etil-1H-pirazol-4-il)[3-(3-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,
 [1-(1-metietil)-1H-pirazol-4-il](3-fenil-1-piperidinil)metanona,
 (5-metil-1H-imidazol-2-il)[3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,
 [2-(1,1-dimetiletal)-5-pirimidinil][3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1-piperidinil]metanona,
 50 [3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1-piperidinil][1-(1-metietil)-1H-pirazol-5-il]metanona,
 (3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)(1H-imidazol-1-il)metanona o

sal de yoduro de 1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se establezca algo diferente, un grupo sustituyente alquilo, alqueno o alquino o un resto alquilo, alqueno o alquino en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Algunos ejemplos de grupos/restos alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Algunos ejemplos de grupos/restos alqueno C₂-C₆ incluyen etenilo, propeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. Algunos ejemplos de grupos/restos alquino C₂-C₆ incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

15 Un grupo/resto sustituyente haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆ comprenderá al menos un átomo de halógeno, p. ej., uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, ejemplos de los cuales incluyen trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo.

20 Un resto/grupo sustituyente hidroxialquilo C₁-C₆ comprenderá al menos un grupo hidroxilo, p. ej., uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, ejemplos de los cuales incluyen -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH(CH₃)OH y -CH(CH₂OH)₂. Un grupo arilo C₅-C₁₀ se refiere a un grupo derivado de un hidrocarburo aromático que contiene entre cinco y diez átomos de carbono. El grupo arilo puede ser monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico) en donde los dos o más anillos están fusionados, ejemplos de los cuales incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. Dentro del alcance del término «arilo», tal como se usa en el presente documento, también se encuentra un grupo en el cual un anillo aromático está fusionado con uno o más anillos no aromáticos como se ejemplifica mediante indanilo y tetrahidronaftilo, donde el punto de unión con el anillo que contiene nitrógeno en la fórmula (I) se encuentra en el anillo aromático.

25 Un grupo o resto cicloalquilo C₃-C₆ en un grupo sustituyente representa una estructura de anillo hidrocarburo monocíclico saturado que contiene entre tres y seis átomos de carbono.

30 Un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros contendrá al menos un átomo de nitrógeno del anillo y puede contener uno o más (p. ej., uno o dos) heteroátomos del anillo adicionales seleccionados independientemente de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Se entenderá que la definición no pretende incluir estructuras inestables o ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo del anillo adecuado. Algunos ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino, 1,4-azatiano, azepano y 1,4-oxazepano.

35 Cuando cualquier resto o grupo químico en la fórmula (I) se describe como opcionalmente sustituido, se apreciará que el resto o grupo puede estar insustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que la cantidad y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionará con el fin de evitar combinaciones estéricamente indeseables.

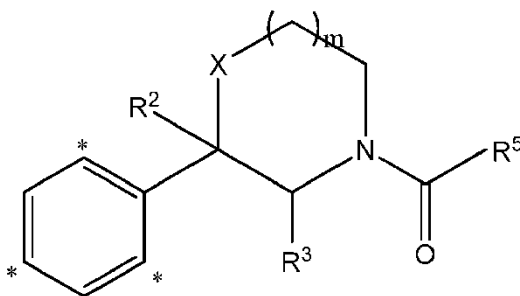
40 R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀, p. ej., C₆-C₁₀, que está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, oxo (=O), alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alqueno C₂-C₆ o C₂-C₄, alquino C₂-C₆ o C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquiltio C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilsulfino C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilarbonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilarboniloxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alcoxycarbonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, -NR⁶R⁷, -CONR⁸R⁹, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₆.

45 En una realización de la invención, R¹ representa un grupo C₅-, C₆- o C₇- a C₈-, C₉- o C₁₀-arilo, de manera ventajosa C₆-arilo, que está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, oxo (=O), alquilo C₁-C₂, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₂, alquiltio C₁-C₂, alquilsulfino C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₂, alquilarbonilo C₁-C₂, alquilarboniloxi C₁-C₂, alcoxycarbonilo C₁-C₂, -NR⁶R⁷, -CONR⁸R⁹, C₃-C₆ o C₃-C₅ o cicloalquilo C₅-C₆, C₃-C₆ o C₃-C₅ o cicloalquiloxi C₅-C₆ o C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₅ o C₅-C₆.

60 En otra realización de la invención, R¹ representa un grupo C₅-, C₆- o C₇- a C₈-, C₉- o C₁₀-arilo, de manera

ventajosa fenilo, que está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, de manera ventajosa uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno (en particular flúor o cloro), ciano, alquilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂ (p. ej., trifluorometilo), alcoxi C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂ (p. ej., difluorometoxi o trifluorometoxi).

- 5 Si R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, los sustituyentes opcionales están preferentemente unidos en las posiciones orto y/o para del grupo fenilo, tal como se muestra por medio de los asteriscos en la siguiente fórmula estructural:



10

En una realización preferida, R¹ representa cualquiera de los siguientes restos o se selecciona de un grupo que contiene dos o más de dichos restos en cualquier combinación:

- 15 (i) fenilo,
 (ii) 2-fluorofenilo,
 (iii) 4-fluorofenilo,
 (iv) 2-clorofenilo,
 (v) 4-clorofenilo,
 20 (vi) 2,4-diclorofenilo,
 (vii) 2-metilfenilo,
 (viii) 3-metilfenilo,
 (ix) 4-metilfenilo,
 (x) 2-trifluorometilfenilo,
 (xi) 4-trifluorometilfenilo,
 25 (xii) 2-metil-4-clorofenilo,
 (xiii) 2-trifluorometil-4-clorofenilo,
 (xiv) 2-fluoro-4-clorofenilo,
 (xv) 2-cloro-4-fluorofenilo,
 (xvi) 2-metoxifenilo,
 30 (xvii) 3-metoxifenilo,
 (xviii) 4-metoxifenilo,
 (xix) 2-trifluorometoxifenilo,
 (xx) 2-etoxi-4-clorofenilo,
 (xxi) 2-trifluorometil-4-metoxifenilo,
 35 (xxii) 2-metil-4-metoxifenilo,
 (xxiii) 2-difluorometoxifenilo,
 (xxiv) 2-cianofenilo,
 (xxv) 4-cloro-2,6-dimetilfenilo y
 (xxvi) 2-metoxi-4-(trifluorometil)fenilo.

40

En una realización de la invención, R² representa un átomo de hidrógeno y R³ representa un átomo de hidrógeno.

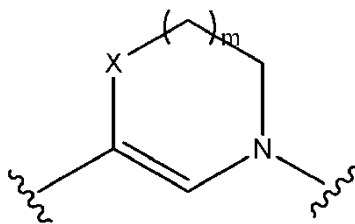
En otra realización, R² representa un átomo de flúor y R³ representa un átomo de hidrógeno.

- 45 En otra realización, R² representa un grupo hidroxilo y R³ representa un átomo de hidrógeno.

En otra realización, R² representa un grupo alcoxi C₁-C₃ (en particular metoxi) y R³ representa un átomo de hidrógeno.

- 50 Alternativamente, R² y R³ pueden formar juntos un enlace carbono-carbono, de modo que el anillo que contiene

nitrógeno en la fórmula (I) contenga un doble enlace carbono-carbono como se ilustra abajo:



5 los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los cuales R^2 y R^3 representan un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida, R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida de la invención, m es 1.

10 R^5 representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tienen uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de nitrógeno del anillo como los únicos heteroátomos del anillo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquenilo C_2-C_6 o C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_6 o C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , hidroxialquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , $-NR^{10}R^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquiloxi C_3-C_6 o cicloalquilmetilo C_3-C_6 .

20 El término «heteroarilo», tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico aromático que tiene un total de entre 5 y 6 átomos del anillo, de los cuales uno a cuatro átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno solamente. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo y triazinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridinilo, piridazinilo y pirazolilo, especialmente 4-piridinilo, 4-piridazinilo y 4-pirazolilo.

25 En una realización, R^5 representa un grupo heteroarilo de 5 y/o 6 miembros que tienen uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de nitrógeno del anillo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), ciano, alquilo C_1-C_4 , o C_1-C_3 , o C_1-C_2 , haloalquilo C_1-C_2 , hidroxialquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_4 , o C_1-C_3 , o C_1-C_2 , haloalcoxi C_1-C_2 , alquilsulfinilo C_1-C_2 , alquilsulfonilo C_1-C_2 , alquilcarbonilo C_1-C_2 , alquilcarboniloxi C_1-C_2 , alcoxycarbonilo C_1-C_2 , $-NR^{10}R^{11}$, $-CONR^{12}R^{13}$, cicloalquilo C_3-C_6 o C_3-C_6 o C_5-C_6 , cicloalquiloxi C_3-C_6 o C_3-C_5 o C_5-C_6 o cicloalquilmetilo C_3-C_6 o C_3-C_5 o C_5-C_6 .

35 En otra realización, R^5 representa un grupo heteroarilo de 5 y/o 6 miembros que tienen uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de nitrógeno del anillo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), alquilo C_1-C_4 , o C_1-C_3 , o C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_4 , o C_1-C_3 , o C_1-C_2 , $-NR^{10}R^{11}$ o cicloalquilo C_3-C_6 o C_3-C_5 o C_5-C_6 .

40 En otra realización, R^5 representa un grupo heteroarilo de 5 y/o 6 miembros que tienen uno o más (p. ej., uno, dos o tres) átomos de nitrógeno del anillo tales como piridinilo (en particular 4-piridinilo), piridazinilo (en particular 4-piridazinilo) o pirazolilo (en particular 4-pirazolilo), donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (en particular cloro), alquilo C_1-C_3 ,

45 alcoxi C_1-C_2 , $-NR^{10}R^{11}$ y cicloalquilo C_3-C_6 (en particular ciclopropilo).

En una realización preferida, R^5 representa cualquiera de los siguientes restos o se selecciona de un grupo que contiene dos o más de dichos restos en cualquier combinación:

- 50
- (i) 2-(metilamino)piridin-4-ilo,
 - (ii) 2-(dimetilamino)piridin-4-ilo,
 - (iii) 2-(etil(metil)amino)piridin-4-ilo,
 - (iv) 2-(propil(metil)amino)piridin-4-ilo,

- 5 (v) 2-(isopropil(metil)amino)piridin-4-ilo,
 (vi) 2-(ciclopropil(metil)amino)piridin-4-ilo,
 (vii) 2-(ciclopropil)piridin-4-ilo,
 (viii) 2-metilpiridin-4-ilo,
 (ix) 2,6-dimetilpiridin-4-ilo,
 (x) 2-etilpiridin-4-ilo,
 (xi) 2-isopropilpiridin-4-ilo,
 (xii) 2-(isopropilamino)piridin-4-ilo,
 10 (xiii) 2-metoxipiridin-4-ilo,
 (xiv) 2-etoxipiridin-4-ilo,
 (xv) 2-(azetidín-1-il)piridin-4-ilo,
 (xvi) 2-(3-hidroxiazetidín-1-il)piridin-4-ilo,
 (xvii) 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)piridin-4-ilo,
 (xviii) 2-(pirrolidín-1-il)piridin-4-ilo,
 15 (xix) 2-cloropiridin-4-ilo,
 (xx) 6-(metilamino)piridazin-4-ilo,
 (xxi) 6-(dimetilamino)piridazin-4-ilo,
 (xxii) 6-metilpiridazin-4-ilo,
 (xxiii) 6-metoxipiridazin-4-ilo,
 20 (xxiv) 6-(azetidín-1-il)piridazin-4-ilo,
 (xxv) pirazol-4-ilo,
 (xxvi) 1-metilpirazol-4-ilo,
 (xxvii) 1,3-dimetilpirazol-4-ilo,
 (xxviii) 1-etilpirazol-4-ilo,
 25 (xxix) 1-isopropilpirazol-4-ilo,
 (xxx) 5-amino-1-metilpirazol-4-ilo y
 (xxxi) 3-amino-1-metilpirazol-4-ilo.

30 R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 o cicloalquilo C_3-C_6 o C_3-C_5 o C_5-C_6 , o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo) e hidroxilo.

35 En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo del anillo (que es el átomo de nitrógeno al cual R^6 y R^7 están unidos). En un aspecto alternativo, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de un átomo de nitrógeno u oxígeno.

40 En una primera realización, R^6 y R^7 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_4 , o C_1-C_3 , o C_1-C_2 o C_3-C_6 , en particular ciclopropilo, o R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 o 5 miembros (azetidínilo o pirrolidínilo) opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo, en particular, flúor) e hidroxilo.

45 En una segunda realización, R^6 y R^7 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

En una tercera realización, R^6 y R^7 representan cada uno un grupo alquilo C_1-C_3 .

50 En una cuarta realización, uno de R^6 y R^7 representa un átomo de hidrógeno y el otro de R^6 y R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_3 .

En una quinta realización, uno de R^6 y R^7 representa un grupo ciclopropilo y el otro de R^6 y R^7 representa un grupo alquilo C_1-C_3 .

55 En una sexta realización, R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azetidínilo o pirrolidínilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor e hidroxilo.

60 R^8 y R^9 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

En una realización de la invención, R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

5 R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ o cicloalquilo C₃-C₆ o C₃-C₅ o C₅-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido por uno o más (p. ej., uno o dos) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo) e hidroxilo.

10 En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo del anillo (que es el átomo de nitrógeno al cual R¹⁰ y R¹¹ están unidos). En un aspecto alternativo, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de un átomo de nitrógeno u oxígeno.

15 En una primera realización, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, o C₁-C₃, o C₁-C₂ o C₃-C₆, en particular ciclopropilo, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 o 5 miembros (azetidino o pirrolidino) opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo, en particular, flúor) e hidroxilo.

20 En una segunda realización, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno un átomo de hidrógeno. En esta realización, R⁵ representa preferentemente un anillo heteroarilo de 5 miembros y no un anillo heteroarilo de 6 miembros.

En una tercera realización, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno un grupo alquilo C₁-C₃.

25 En una cuarta realización, uno de R¹⁰ y R¹¹ representa un átomo de hidrógeno y el otro de R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

En una quinta realización, uno de R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo ciclopropilo y el otro de R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

30 En una sexta realización, R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo azetidino o pirrolidino opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor e hidroxilo.

35 R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

40 En una realización de la invención, R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

Con sujeción a las condiciones anteriores, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos en los cuales:

45 R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀ que está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆;

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y R³ representa un átomo de hidrógeno, o R² y R³ juntos pueden formar un enlace carbono-carbono;

X representa CH₂;

m es 1 o 2;

50 R⁵ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más átomos de nitrógeno del anillo como los únicos heteroátomos del anillo (en particular, 4-piridinilo, 4-piridazinilo o 4-pirazolilo), donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₄-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NR¹⁰R¹¹ o cicloalquilo C₃-C₆; y

55 R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo.

Algunos ejemplos de compuestos preferidos de fórmula (I) de acuerdo con la invención incluyen:

60 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
4-[[3-(2,4-diclorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,

4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-ciclopropilpiridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etilpiridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-metilpiridina,
 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-2-etilpiridina,
 5 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina,
 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-2-metoxipiridina,
 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-2-metilpiridina,
 10 N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 2-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(fenilpiperidin-1-il)carbonil]piridin-2-amina,
 15 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-(((3S)-3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-(((3R)-3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 2-etil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 20 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 25 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,6-dimetilpiridina,
 2-cloro-4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(propan-2-il)piridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 30 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxipiridina,
 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 2-metoxi-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(pirrolidin-1-il)piridina,
 4-(((3S)-3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 35 N-etil-N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-propilpiridin-2-amina,
 N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina,
 40 1-(4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-il)azetidín-3-ol,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etoxipiridina,
 N-ciclopropil-N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 45 4-[[3-(2-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina (enantiómero 1 sustancialmente como se
 describe en la presente y con referencia al ejemplo 50),
 50 N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina (enantiómero 2 sustancialmente como se
 describe en la presente y con referencia al ejemplo 51),
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etilpiridina,
 N-metil-4-[[3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N-metil-4-[[3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 55 4-[[3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-N-metilpiridin-2-amina,
 2-etil-4-[[3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 2-etil-4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 60 N,N-dimetil-4-[[3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,

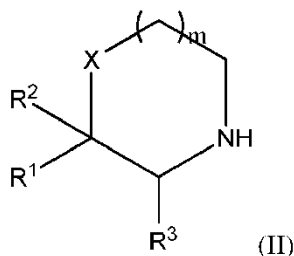
	4-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
	4-[[3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
	4-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,		
5	4-[[3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,		
	4-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,		
	4-[[3-[2-(difluorometoxi)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
	2-(1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-il)benzonitrilo,		
	4-[[3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
10	5-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3(R)-3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
15	5-[[3(S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-3-metoxipiridazina,		
	5-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
	3-(azetidina-1-il)-5-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]piridazina,		
	5-[[3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
20	5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
25	5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-3-metilpiridazina,		
	5-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
	3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	3-(4-clorofenil)-1-[[1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
30	3-(4-clorofenil)-1-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	3-(4-clorofenil)-1-[[1-etil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	3-(4-clorofenil)-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-etil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
35	3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-1-metil-1H-pirazol-5-amina,		
	3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1-etil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
40	3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
	4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-1-metil-1H-pirazol-3-amina,		
	1-[[1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbonil]-3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina,		
	4-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-1-metil-1H-pirazol-3-amina,		
	3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,		
45	4-[[5-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
	4-[[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
	4-[[5-(2,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
	N,N-dimetil-4-[[3-fenilazepan-1-il]carbonil]piridin-2-amina,		
	4-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
50	4-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,		
	4-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,		
	4-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,		
	5-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,		
55	5-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	5-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,		
	3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ol,		
	1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-3-(4-fluorofenil)piperidin-3-ol,		
	4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-1-metil-1H-pirazol-3-amina	(enantiómero	1
60	sustancialmente como se describe en la presente y con referencia al ejemplo 118),		
	4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-1-metil-1H-pirazol-3-amina	(enantiómero	2

sustancialmente como se describe en la presente y con referencia al ejemplo 119), y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

5 Cabe destacar que cada uno de los compuestos químicos enumerados arriba representa un aspecto particular e independiente de la invención.

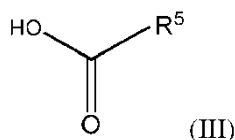
Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se definen arriba se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende

10 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



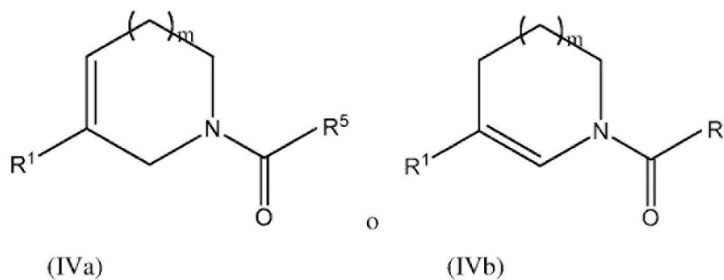
15 donde m, X, R¹, R² y R³ son como se define en la fórmula (I) o una sal de estos (p. ej., una sal clorhidrato), con un compuesto de fórmula

15



20 donde R⁵ es como se define en la fórmula (I); o (ii) hidrogenar un compuesto de fórmula

20



25 o una mezcla de estos, donde m, R¹ y R⁵ son como se define en la fórmula (I); y después, opcionalmente, realizar uno o más de los siguientes procedimientos:

25

- eliminar cualquier grupo protector
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)

formar una sal farmacéuticamente aceptable.

30 Las condiciones de reacción para el procedimiento (i) anterior típicamente requerirán activación del ácido carboxílico de fórmula (III) que se puede lograr a través de muchos de los agentes de «acoplamiento de amida» ampliamente conocidos, tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) o anhídrido propilfosfónico (disponible en el mercado con la marca comercial "T3P"). Esto se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado como diclorometano, en presencia de una base como trietilamina. El compuesto de fórmula (II), o la sal del mismo, puede estar presente durante la activación del ácido carboxílico de fórmula (III), o se puede agregar un poco después. Las reacciones se producirán típicamente a temperatura ambiente (20 a 25 °C). Como alternativa a la realización de la activación *in situ*, se pueden usar variantes «preactivadas» del compuesto de fórmula (III) como haluros ácidos,

35

anhídridos ácidos y ésteres (p. ej., ésteres de pentafluorofenilo) de estos para reaccionar con la amina de fórmula (II) para formar compuestos de fórmula (I) en las condiciones adecuadas que serán conocidas por el experto en la materia.

- 5 El procedimiento (ii) anterior se puede realizar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, p. ej., mediante el uso de hidrógeno en presencia de un catalizador de metales de transición, como paladio sobre carbono.

Los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^2 es hidrógeno, X es CH_2 y m es 1 se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (V), $R^1-B(OR^{20})_2$, donde R^{20} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, o ambos grupos OR^{20} junto con el átomo de boro al cual están unidos forman un anillo dioxaborolano (como un borano de pinacol) o un éster de boronato de ácido N-metiliminodiacético (éster de boronato de MIDA), y R^1 es como se define en la fórmula (II), con 3-yodopiridina o 3-bromopiridina en presencia de un catalizador de paladio de acuerdo con la reacción de Suzuki-Miyaura (véanse, por ejemplo, las siguientes referencias:

15 1. Miyaura, Norio; Yamada, Kinji; Suzuki, Akira (1979). "A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides". *Tetrahedron Letters* 20 (36): 3437-3440.

2. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1979). "Stereoselective synthesis of arylated (E)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst". *Chem. Comm.* (19): 866-867.

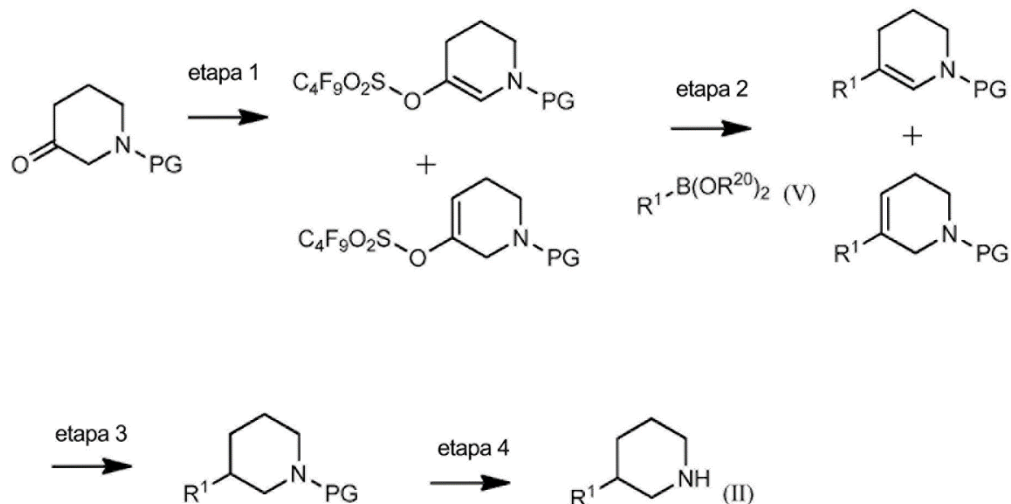
20 3. Miyaura, Norio; Suzuki, Akira (1995). "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds". *Chemical Reviews* 95 (7): 2457-2483.

seguido de una etapa de reducción usando gas hidrógeno y un catalizador de óxido de platino (IV).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^2 es hidrógeno, X es CH_2 y m es 1 se pueden preparar como se ilustra en el esquema 1 abajo:

25

Esquema 1



en el esquema 1, "PG" indica un grupo protector de nitrógeno. La etapa 1 se realiza en presencia de bis(trimetilsilil)amida de litio y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafuorobutano-1-sulfonilo. El producto de reacción obtenido puede ser una mezcla de isómeros de noaflato de enol que, de forma individual o como una mezcla, después se hacen reaccionar en la etapa 2 con un compuesto de fórmula (IV) como se describe arriba en condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura.

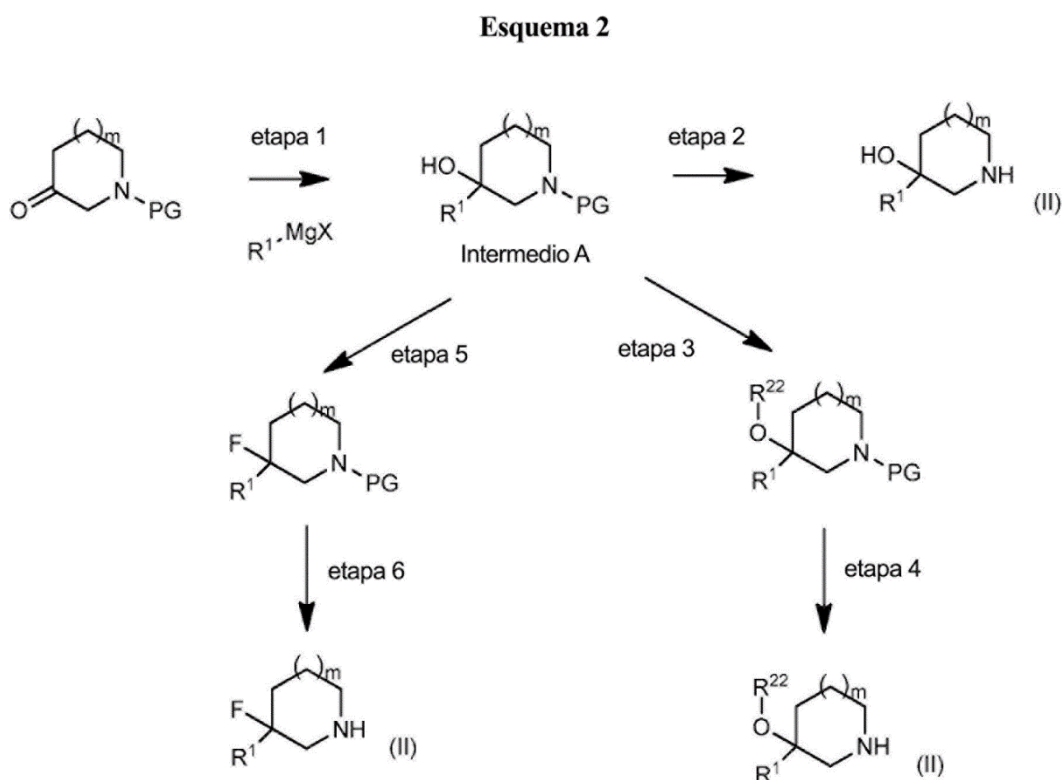
El producto de la etapa 2 se hidrogena en la etapa 3 usando, por ejemplo, hidrogenación catalizada por metales de transición (p. ej., paladio sobre carbono, $Pd(OH)_2$ sobre carbono, u óxido de platino (IV)) y, por último, el grupo protector se elimina en la etapa 4, por ejemplo, usando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano, cuando PG es *tert*-butoxicarbonilo (Boc) para dar un compuesto de fórmula (II). Alternativamente, cuando PG es bencilo o 4-metoxi bencilo, la desprotección se puede producir de forma concomitante con la hidrogenación, o se puede producir en etapas, que se llevan a cabo típicamente mediante elevación de la temperatura y/o la presión de hidrogenación y/o mediante la extensión del tiempo de reacción de la hidrogenación de modo que también se

40

5 produzca la hidrogenólisis del PG. Alternativamente, cuando PG es bencilo o 4-metoxi bencilo, la desprotección se puede llevar a cabo mediante tratamiento con cloroformiato de α -cloroetilo (ACE-C1) en un disolvente adecuado como diclorometano o dicloroetano, seguido de tratamiento con metanol de acuerdo con el protocolo de Olofson como se describe en la siguiente referencia: Olofson, Martz (1984). "A New Reagent for the Selective, High-Yield N-Dealkylation of Tertiary Amines: Improved Syntheses of Naltrexone and Nalbuphine". J. Org. Chem. 49: 2081-2082.

Los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^2 es hidrógeno, X es CH_2 y m es 2 están disponibles en el mercado o se pueden preparar usando técnicas conocidas.

10 Los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^2 es diferente de hidrógeno, se pueden preparar como se ilustra en el esquema 2 abajo:

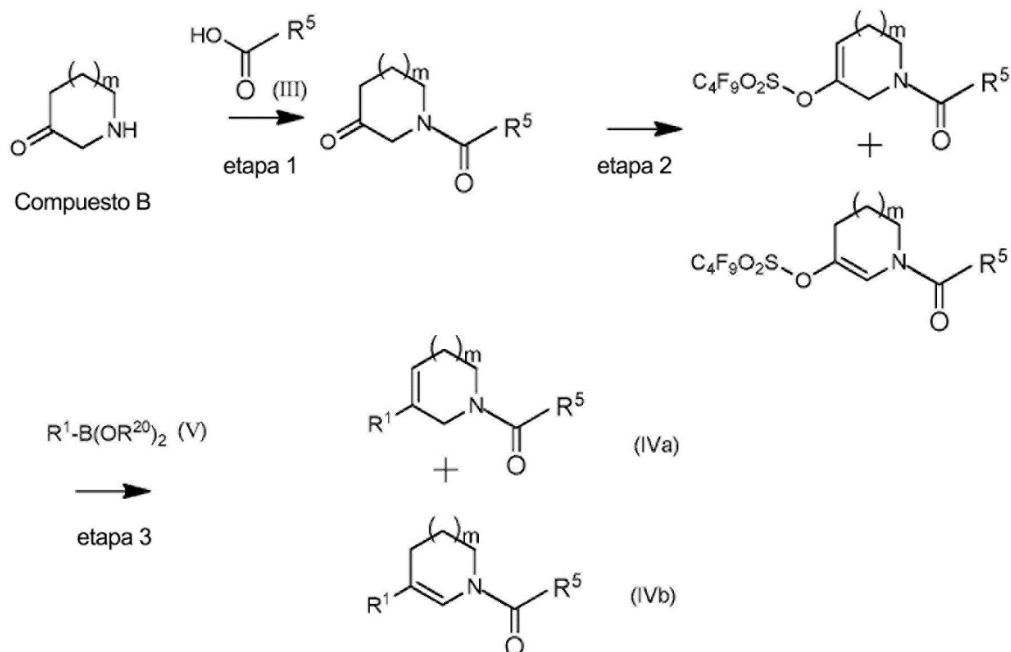


15 En el esquema 2, «PG» indica un grupo protector de nitrógeno, R^{22} indica un grupo alquilo C_1 - C_3 y «m» y « R^1 » tienen los mismos significados que en la fórmula (I). La etapa 1 se lleva a cabo en presencia de un reactivo organometálico (p. ej., arilo Grignard, R^1 -MgX) y después el grupo protector se elimina en la etapa 2, por ejemplo, usando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en diclorometano cuando PG es *tert*-butoxicarbonilo (Boc) para dar un compuesto de fórmula (II) en el cual R^2 representa hidroxilo. Alternativamente, el producto de la etapa 1 (intermedio A) se puede alquilar (p. ej., usando un haluro de alquilo C_1 - C_3 y una base fuerte, p. ej., hidruro de sodio) (etapa 3) y el grupo protector eliminado en la etapa 4 mediante un procedimiento análogo al de la etapa 2 para dar los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^2 representa alcoxí C_1 - C_3 . El intermedio A también se puede tratar con un agente de fluoración (p. ej., trifluoruro de dietilaminoazufre) (etapa 5) seguido de la eliminación del grupo protector en la etapa 6 usando un procedimiento análogo a la etapa 2 para dar un compuesto de fórmula (II) en el cual R^2 representa flúor.

Los compuestos de fórmula (II) en los cuales R^2 y R^3 forman un enlace carbono-carbono o R^2 y R^4 forman un enlace carbono-carbono se pueden preparar mediante tratamiento del producto obtenido de la etapa 2 del esquema 1 arriba con ACE-C1, seguido de metanol (ver arriba) para eliminar el grupo protector.

30 Los compuestos de las fórmulas (IVa) y (IVb) se pueden preparar como se ilustra en el esquema 3 abajo:

Esquema 3



En el esquema 3, "m", "R¹" y "R⁵" tienen el mismo significado que en la fórmula (I). En la etapa 1, el compuesto B, p. ej., piperidina-3-ona o una sal adecuada del mismo (p. ej., clorhidrato), se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) como se define arriba en condiciones de acoplamiento amida adecuadas (p. ej., EDC o T3P®, ver arriba). La amida resultante se convierte en la etapa 2 en los isómeros de nonaflato de enol correspondientes en presencia, por ejemplo, de bis(trimetilsilil)amida de litio y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo. Los isómeros, de forma individual o como una mezcla, después se hacen reaccionar en la etapa 3 con un compuesto de fórmula (V) como se define arriba en las condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura para dar los compuestos correspondientes de las fórmulas (IVa) y (IVb), de forma individual o como una mezcla de isómeros.

Los compuestos de las fórmulas (III) y (V) están disponibles en el mercado, son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar utilizando técnicas conocidas.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos anteriores determinados grupos funcionales como los grupos fenol, hidroxilo o amino en los reactivos pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Por ende, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede comprender, en una etapa adecuada, la introducción y/o la eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y la desprotección de los grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3.ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de estos, preferentemente una sal de adición de ácido como una sal formiato, hemiformiato, clorhidrato, bromhidruro, bencenosulfonato (besilato), sacarina (p. ej., monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propanoato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato), metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) definidos arriba pueden tener uno o más radiomarcadores. Dichos radiomarcadores se pueden introducir mediante el uso de reactivos que contienen radiomarcadores en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) o se pueden introducir mediante acoplamiento de los compuestos de fórmula (I) con restos quelantes capaces de unirse a un átomo de metal radioactivo. Dichas

versiones radiomarcadas de los compuestos se pueden usar, por ejemplo, en estudios de imagenología de diagnóstico.

5 A menos que se indique lo contrario, cualquier átomo especificado en la presente también puede ser un isótopo de dicho átomo. Por ejemplo, el término «hidrógeno» abarca ^1H , ^2H y ^3H . De forma similar, se debe entender que los átomos de carbono incluyen ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C , se debe entender que los átomos de nitrógeno incluyen ^{14}N y ^{15}N y se debe entender que los átomos de oxígeno incluyen ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O .

10 En otro aspecto de la invención, se pueden marcar isotópicamente los compuestos de fórmula (I). Como se usa en el presente documento, un compuesto «marcado isotópicamente» es un compuesto en el cual la abundancia de un núclido particular en una posición atómica particular dentro de la molécula se encuentra aumentado por encima del nivel en el cual se encuentra en la naturaleza.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales se pueden encontrar en forma de hidratos o solvatos que forman un aspecto de la presente invención. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, incluidos, entre otros, disolventes alcohólicos, p. ej., metanol, etanol o isopropanol.

20 Cuando los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden existir en formas estereoisoméricas, se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluidos los atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y las mezclas de estos, incluidos los racematos. El uso de tautómeros y mezclas de estos también forma un aspecto de la presente invención. Se desean en particular las formas enantioméricamente puras.

25 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden ser amorfos o tener una forma polimórfica o una mezcla de cualquiera de estos, cada uno de los cuales forma un aspecto de la presente invención.

30 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores del receptor de procinetina, y por lo tanto se pueden usar en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (p. ej., trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y psicosis); demencia (incluidos los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, BPSD) y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático y ataque de pánico); trastornos del estado de ánimo (p. ej., trastornos depresivos, trastornos depresivos graves, trastornos bipolares, incluidos bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); trastornos del sueño; trastornos que se diagnostican generalmente en primer lugar en la infancia, la niñez o la adolescencia (p. ej., trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome del X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de comportamiento perturbador); dolor (p. ej., dolor neuropático, incluido dolor inducido por la quimioterapia, o dolor visceral, o dolor gastrointestinal); afecciones inflamatorias como enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, ileítis, colitis ulcerosa, enteropatía asociada con artropatías seronegativas, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica o pouchitis resultante de proctocolectomía y anastomosis ileoanal), colecistitis, colangitis, enfermedad de Behcet, pericolangitis, enfermedad de injerto contra huésped, sarcoidosis y gastritis crónica (p. ej., gastritis autoinmune); trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Parkinson o mal de Alzheimer o esclerosis múltiple); trastornos gastrointestinales (p. ej., síndrome del intestino irritable (IBS) y dispepsia funcional); trastornos autoinmunes (p. ej., artritis reumatoide); y adicción (p. ej., adicción a las drogas, adicción al alcohol y adicción a la nicotina).

45 Por ende, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para uso en la terapia, en particular para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad del receptor de procinetina.

50 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad del receptor de procinetina.

55 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término «terapia» también incluye «profilaxis», a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos «terapéutico» y «terapéuticamente» se deben interpretar en consecuencia.

60 Se espera que la profilaxis sea particularmente pertinente para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo del trastorno o la afección en cuestión, o que, de otro modo, se considera que corren un mayor riesgo de padecerlos. Las personas con riesgo de desarrollar un trastorno o una afección en particular generalmente incluyen aquellas que tienen antecedentes familiares del trastorno o la afección, o aquellas que han sido

identificadas por pruebas o exámenes genéticos como particularmente susceptibles de desarrollar el trastorno o la afección o aquellas en la fase prodrómica de un trastorno.

5 En particular, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definen arriba, se pueden utilizar en el tratamiento de los síntomas positivos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (p. ej., voces o alucinaciones), trastornos cognitivos (como demencia y dificultades en el aprendizaje) y también dolor (como dolor neuropático).

10 La invención también se refiere a un procedimiento para tratar al menos un síntoma o una afección asociada con la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (p. ej., trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y psicosis); demencia (incluidos los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, BPSD) y otros trastornos cognitivos; trastornos de ansiedad (p. ej., trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático y ataque de pánico); trastornos del estado de ánimo (p. ej., trastornos depresivos, trastornos depresivos graves, trastornos bipolares, incluidos bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); trastornos del sueño; trastornos que se
15 diagnostican generalmente en primer lugar en la infancia, la niñez o la adolescencia (p. ej., trastorno por déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de comportamiento perturbador); dolor (p. ej., dolor neuropático, incluido dolor inducido por la quimioterapia, o dolor visceral, o dolor gastrointestinal); afecciones inflamatorias como enfermedad intestinal inflamatoria (p. ej., enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, ileítis, colitis ulcerosa, enteropatía asociada con artropatías seronegativas, colitis microscópica o colagenosa, gastroenteritis eosinofílica o pouchitis resultante de proctocolectomía y anastomosis ileoanal), colecistitis, colangitis, enfermedad de Behcet, pericolangitis, enfermedad de injerto contra huésped, sarcoidosis y gastritis crónica (p. ej., gastritis autoinmune); trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Parkinson o mal de Alzheimer o esclerosis múltiple); trastornos gastrointestinales (p. ej., síndrome del intestino irritable (IBS) y dispepsia funcional); trastornos autoinmunes (p. ej., artritis reumatoide); y
20 adicción (p. ej., adicción a las drogas, adicción al alcohol y adicción a la nicotina) que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente.

30 Dichos síntomas y afecciones incluyen, entre otros, ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un trastorno alimentario, un síntoma afectivo, un síntoma del estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo y positivo comúnmente asociado con la psicosis y trastorno neurodegenerativo.

35 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria de un compuesto de acuerdo con la invención (es decir, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), si se inhala, puede oscilar entre 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) y 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede oscilar entre
40 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar solos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal de fórmula (I) (ingrediente activo) se encuentra asociado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Por lo tanto, la presente invención, además, proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, asociado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 La invención además proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Se describen los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, en "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

60 Los adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la invención son los que se emplean convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica e incluyen, entre otros, azúcares, alcoholes de azúcares, almidones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero, tales como albúmina en suero humano, sustancias

5 amortiguadoras tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, fosfato hidrogenado de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros bloqueadores de polietileno-polioxipileno, polietilenglicol y grasa de lana.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, mediante inhalación de atomización, por vía rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. Se prefiere la administración oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener cualquier adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, no tóxico, convencional. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica que usan agentes dispersantes o humectantes (tal como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los diluyentes y disolventes aceptables que se pueden emplear están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. A tales efectos, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceites también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluidas, entre otras, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos y suspensiones y soluciones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos habitualmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio, también se agregan habitualmente. Para la administración oral en forma de cápsulas, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden agregar determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, que se derrita en el recto para liberar el ingrediente activo. Dichos materiales incluyen, entre otros, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

35 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferentemente entre el 0,05 y el 99 % en peso (por ciento en peso), más preferentemente entre el 0,05 y el 80 % en peso, incluso más preferentemente entre el 0,10 y el 70 % en peso, e incluso más preferentemente entre el 0,10 y el 50 % en peso, de ingrediente activo, donde todos los porcentajes en peso se basan en la composición total.

40 Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como se definieron anteriormente también se pueden administrar junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

45 Por lo tanto, la invención además se refiere a terapias de combinación donde un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se

50

definió anteriormente se administra con otro u otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones indicadas anteriormente. Dichos agentes terapéuticos se pueden seleccionar de los siguientes:

- 5 (i) **antidepresivos** como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaizotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 10 (ii) **antipsicóticos atípicos** incluidos, por ejemplo, quetiapina e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 15 (iii) **antipsicóticos** incluidos, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 20 (iv) **ansiolíticos** incluidos, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos. Algunos ejemplos de ansiolíticos incluyen adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepoxida, ciprazepam, diazepam, difenidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolate, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam; y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 25 (v) **anticonvulsivos** incluidos, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrigina y gabapentina y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (vi) **fármacos contra el mal de Alzheimer** incluidos, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 30 (vii) **fármacos contra la enfermedad de Parkinson** incluidos, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) como selegilina y rasagilina, inhibidores de catecol-O-metil transferasa (COMT) como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la reabsorción de dopamina, antagonistas de NMDA, antagonistas de nicotina y antagonistas de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 35 (viii) **fármacos contra la migraña** incluidos, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán y zomitriptán y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (ix) **fármacos contra apoplejías** incluidos, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 40 (x) **fármacos contra la incontinencia urinaria** incluidos, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina y tolterodina y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xi) **fármacos contra el dolor neuropático** incluidos, por ejemplo, gabapentina, lidoderm y pregabalina y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 45 (xii) **fármacos contra el dolor nociceptivo** como, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno y paracetamol y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xiii) **fármacos contra el insomnio** incluidos, por ejemplo, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclucualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon y Zolpidem y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 50 (xiv) **estabilizadores del estado de ánimo** incluidos, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamil y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 55 (xv) ligandos de 5HT1B como, por ejemplo, los compuestos descritos enWO 99/05134 y WO 02/08212;
- (xvi) agonistas de mGluR2;
- (xvii) agonistas de nicotínico alfa 7 como, por ejemplo, los compuestos descritos enWO 96/006098,WO 97/030998,WO 99/003859,WO 00/042044,WO 01/029034,WO 01/60821,WO 01/36417,WO 02/096912,WO 03/087102,WO 03/087103,WO 03/087104,WO 2004/016617,WO 2004/016616 y WO 2004/019947;
- 60

(xviii) inhibidores del receptor de quimiocinas CCR1; y

(xix) agonistas de delta opioides como, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 97/23466 y WO 02/094794.

5 Dichos productos de combinación emplean el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación que se describe en la referencia de la publicación.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia, los trastornos cognitivos o el dolor) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente y uno o más agentes seleccionados independientemente de carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamil, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

15 La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamil, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, para uso simultáneo, secuencial o separado en la terapia.

20 En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamil, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de las preparaciones a un paciente que lo necesita.

25 La presente invención ahora se explicará adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, en los cuales los materiales de partida y los reactivos usados están disponibles de proveedores comerciales. En los ejemplos ilustrativos, los compuestos sintetizados se nombran y se ilustran estructuralmente. Aunque se ha hecho lo posible por garantizar que los nombres químicos y las estructuras químicas sean coherentes, si se producen incoherencias, se debe considerar como correcta la estructura química ilustrada, a menos que la estructura química ilustrada sea químicamente imposible.

30 Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron a 400 MHz y a 300,3 K, a menos que se indique algo diferente; los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón. Los espectros se registraron usando un instrumento Bruker 400 Avance equipado con una sonda de 5 mm BBFO o una sonda DUL con el instrumento controlado por el software Bruker TopSpin 2.1, o por un instrumento de espectrómetro Jeol Lambda (JN-LMA400) equipado con una sonda de 5 mm Jeol TH5 con el instrumento controlado por el software Jeol Delta v4.3.5.

35 Con respecto al análisis NMR, los compuestos de la fórmula (I) con frecuencia presentan división y/o ensanchamiento de la señal debido al movimiento restringido conformacionalmente de los sustituyentes pendientes del anillo de *N*-acilo piperidina/azepina. Estos efectos dependen de la temperatura y del disolvente y pueden complicar la asignación de las señales y las constantes de acoplamiento. Para evitar dudas, a dichas señales divididas o ampliadas se les ha asignado un intervalo de desplazamiento químico según lo observado y se las ha designado como multipletes.

Se evaluó la pureza mediante uno o más de los siguientes métodos:

40 UPLC con detección de UV (matriz de fotodiodos) con una amplia variedad de longitudes de onda, normalmente 220-450 nm, utilizando un sistema Waters Acquity UPLC con columnas BEH o HSS C18 Acquity UPLC (2,1 mm id x 50 mm de largo) operada a 50 o 60 °C. Las fases móviles consistieron típicamente en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía o bien ácido fórmico al 0,05 % o amoníaco al 0,025 %. Se registraron los espectros de masas con un espectrómetro de masas cuadrupolo Waters SQD single usando ionización a presión atmosférica.

45 Sistema Perkin Elmer serie 200 equipado con una columna Agilent Poroshell 120 (SB-C18, 4.6 mm id x 30 mm, 2.7 μ m) operada a 20 °C. Las fases móviles consistieron en acetonitrilo y agua, ambos con 0,1 % v/v de ácido fórmico. Se registraron los espectros de masas con un espectrómetro de masas PE SCIEX API 2000 MS/MS. Se controló el sistema mediante el software Analyst (versión 1.5.1).

60

5 Se purificaron los compuestos utilizando cromatografía de fase normal sobre sílice, empleando cartuchos Biotage o Isolute KP-Sil o cartuchos Kinesis Telos Silica, o en sílice básica, utilizando cartuchos Biotage o Isolute KP-NH, o mediante métodos cromatográficos de fase inversa, utilizando cartuchos Biotage o Isolute KP-C18-HS o mediante cartuchos de captura-liberación SCX-2 o mediante HPLC preparativa, o mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

Se realizó la HPLC preparativa usando uno o más de los siguientes:

10 Sistema Agilent Technologies serie 1100 o un sistema de LC/MS de autopurificación Waters utilizando típicamente columnas C18 19 mm id x 100 mm de largo Waters como materiales de 5 µm XBridge o SunFire a temperatura ambiente.

Sistema de HPLC Gilson utilizando columna Waters XBridge (C18, 5µm, 19 mm id x 250 mm), controlado por el software UniPoint (versión 2.10)

Sistema de LC/MS de autopurificación Waters utilizando columna Varian (C18, 5 µm, 21,2 mm id x 150 mm), controlado por el software MassLynx (versión 4.0 SP4)

15 Las fases móviles consistieron típicamente en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía o bien ácido fórmico al 0,1 % o amoníaco al 0,1 %, a menos que se indique lo contrario.

Temperatura ambiente en los siguientes esquemas significa la temperatura que oscila entre 20 °C y 25 °C.

20 Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

ACE-C1

cloroformiato de α-cloroetilo

ACN

acetonitrilo

25 ac.

acuoso

BOC

tert-butoxicarbonilo

BOC-anhídrido

30 dicarbonato de di-*tert*-butilo

CHCl₃

cloroformo

Cs₂CO₃

carbonato de cesio

35 CV

volúmenes de columna

DCE

1,2-dicloroetano

DCM

40 diclorometano

DEA

dietilamina

DMAP

4-(dimetilamino)piridina

45 DMSO

dimetilsulfóxido

DMF

dimetilformamida

dppf

50 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

e.e.

exceso enantiomérico

EDC

1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

55 Et₃N

triethylamina

EtOAc

acetato de etilo

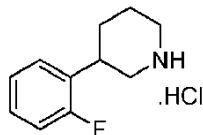
EtOH

60 etanol

	g	gramos
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
5	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	IPA	alcohol isopropílico
10	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	LiOH	hidróxido de litio
15	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
20	mg	miligramos
	min	minutos
25	mL	mililitros
	mmol	milimoles
	MS	espectrometría de masas
30	MTBE	éter metílico de <i>tert</i> -butilo
	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
35	NH ₃	amoníaco
	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	NMR	resonancia magnética nuclear
40	PG	grupo protector
	ppm	partes por millón
45	Rt	tiempo de retención
	sat.	saturado
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
50	T3P	anhídrido propilfosfónico
	TEA	triethylamina
55	THF	tetrahidrofurano

1. Intermedios

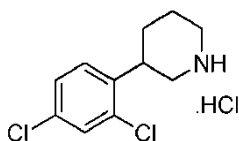
60 **Intermedio 1a1**

Clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina

5 **Etapa (i)** Se agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (50 mg, 0,04 mmol) a una solución desgasificada de 3-yodopiridina (300 mg, 1,46 mmol) y ácido (2-fluorofenil)borónico (225 mg, 1,61 mmol) en tolueno (7 mL) y EtOH (2 mL) bajo nitrógeno. Se agregó carbonato de sodio (465 mg, 4,39 mmol) y se calentó la reacción en el microondas a 100 °C durante 60 minutos. Se pasó la mezcla de reacción a través de un cartucho de Celite, se lavó con EtOAc (10 mL), se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo de 0 - 100 %. Se combinaron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(2-fluorofenil)piridina (160 mg, 0,92 mmol, 63 %). MS ES⁺: 173

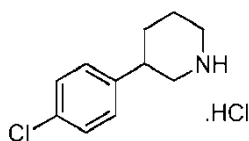
15 **Etapa (ii)** Se disolvió 3-(2-fluorofenil)piridina (160 mg, 0,92 mmol) en EtOH anhidro (50 mL) y se le agregó cloruro de hidrógeno (0,29 mL, 3,51 mmol). Se evacuó la mezcla de reacción y se llenó con nitrógeno tres veces antes de agregar óxido de platino (IV) (14 mg, 0,06 mmol). Se evacuó la reacción y se llenó con hidrógeno de un balón, después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción en Celite, lavando con EtOH (10 mL) y después se concentró al vacío para dar clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (120 mg, 0,67 mmol, 72 %) MS ES⁺: 180

20 **Intermedio 1a2**

Clorhidrato de 3-(2,4-diclorofenil)piperidina

25 Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) utilizando 3-yodopiridina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico.
MS ES⁺: 230

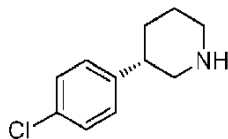
30 **Intermedio 1a3**

Clorhidrato de 3-(4-clorofenil)piperidina

35 Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) utilizando 3-yodopiridina y ácido (4-clorofenil)borónico.
MS ES⁺: 196

40 **Intermedio 1a3A**

(3S)-3-(4-clorofenil)piperidina



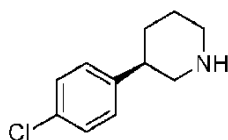
La resolución quiral de 3-(4-clorofenil)piperidina racémico (Chembridge 4004245; CAS 55989-13-4) usando SFC quiral (columna Chiralpak OD-H, EtOH isocrático, DEA al 0,2 %) proporcionó (3S)-3-(4-clorofenil)piperidina como el primer pico de elución. Se retiraron los disolventes al vacío para dar (3S)-3-(4-clorofenil)piperidina como un sólido.

MS ES⁺: 196

HPLC quiral (columna Chiralpak AD, EtOH isocrático, DEA al 0,2 %) Rt = 2,31 min

Intermedio 1a3B

(3R)-3-(4-clorofenil)piperidina



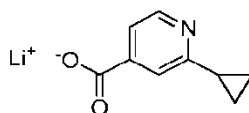
La resolución quiral de 3-(4-clorofenil)piperidina racémico (Chembridge 4004245; CAS 55989-13-4) usando SFC quiral (columna Chiralpak OD-H, EtOH isocrático, DEA al 0,2 %) proporcionó (3R)-3-(4-clorofenil)piperidina como el segundo pico de elución. Se retiraron los disolventes al vacío para dar (3R)-3-(4-clorofenil)piperidina como un sólido.

MS ES⁺: 196

HPLC quiral (columna Chiralpak AD, EtOH isocrático, DEA al 0,2 %) Rt = 5,75 min

Intermedio 1a4

2-ciclopropilpiridina-4-carboxilato de ion de litio(1+)



Etapa (i) Una solución de 2-bromoisonicotinato de metilo (500 mg, 2,314 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (685 mg, 4,63 mmol) y Cs₂CO₃ (2262 mg, 6,94 mmol) en THF (15 mL) y agua (1,5 mL) se desgasificó mediante evacuación y enjuague con N₂. Se agregó un aducto de PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (189 mg, 0,231 mmol) y se agitó la reacción a 85 °C durante 18 horas. Se diluyó la reacción con EtOAc y se filtró a través de celite. Se concentró al vacío el eluyente. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo de 100/0 a 80/20 para proporcionar 2-ciclopropilpiridina-4-carboxilato de metilo como un aceite incoloro (170 mg, 0,959 mmol, 42 % de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ ppm 0,98 - 1,10 (m, 4 H) 2,05 - 2,20 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 7,52-7,65 (m, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,47 - 8,65 (m, 1 H)

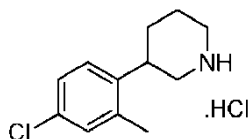
MS ES⁺: 178.

Etapa (ii) Se disolvió 2-ciclopropilpiridina-4-carboxilato de metilo (170 mg, 0,959 mmol) en una mezcla de THF (9 mL) y se le agregó agua (3 mL) y LiOH (45,98 mg, 1,920 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se utilizó bruta en la siguiente etapa.

MS ES⁺: 164.

Intermedio 1a5

Clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina

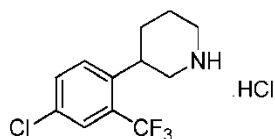


Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) a partir de 3-yodopiridina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

MS ES⁺: 210

Intermedio 1a6

Clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina

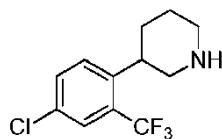


Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) a partir de 3-yodopiridina y ácido (4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)borónico. Opcionalmente, se retiraron las bases del producto mediante carga en un cartucho de intercambio catiónico (SCX-2) y elución con EtOAc/[NH₃ 2 M en MeOH].

MS ES⁺: 264

Intermedios 1a6A y 1a6B

Clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (enantiómeros)

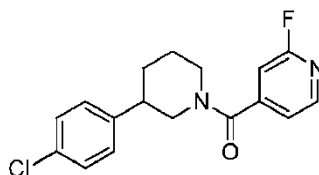


La resolución quiral de clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina racémico (intermedio 1a6) usando SFC quiral (columna Chiralcel-OD, 250 x 20 mm, 5 μm, eluyendo con heptano/IPA en una proporción de 80/20. Se utilizó dietilamina (0,2 %) como modificador. Al primer pico de elución se le asignó el intermedio 1a6A y al segundo pico de elución se le asignó el intermedio 1a6B. Se retiraron los disolventes al vacío para dar los enantiómeros de clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina como sólidos.

MS ES⁺: 264

Intermedio 1a7

4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-fluoropiridina



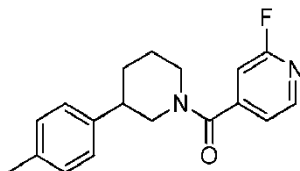
3-(4-clorofenil)piperidina (0,1 g, 0,511 mmol) se agregó a una suspensión de EDC (0,122 g, 0,639 mmol), HOBt (0,088 g, 0,572 mmol), TEA (0,249 mL, 1,789 mmol) y ácido 2-fluoroisocotínico (0,079 g, 0,562 mmol) en DCM (2 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se purificó la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-80 % de acetato de etilo/petróleo, para proporcionar 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-fluoropiridina (149 mg, 0,467 mmol, 91 % de rendimiento) como un sólido.

MS ES⁺: 319

Intermedio 1a8

2-fluoro-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina

5



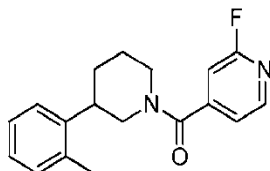
Se preparó como se describió para 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-fluoropiridina (intermedio 1a7) a partir de ácido 2-fluoroisonicotínico y clorhidrato de 3-(4-metilfenil)piperidina.

10 MS ES⁺: 299

Intermedio 1a9

2-fluoro-4-[[3-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina

15



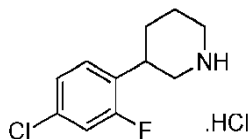
Se preparó como se describió para 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-fluoropiridina (intermedio 1a7) a partir de ácido 2-fluoroisonicotínico y clorhidrato de 3-(2-metilfenil)piperidina.

20 MS ES⁺: 299

Intermedio 1a10

Clorhidrato de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina

25



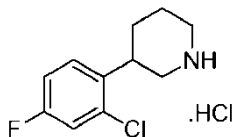
Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) a partir de 3-yodopiridina y ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico.

30 MS ES⁺: 214

Intermedio 1a11

Clorhidrato de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidina

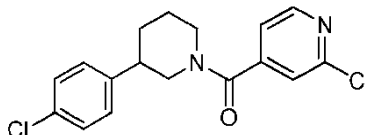
35



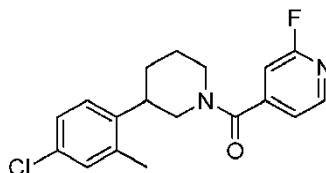
Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) a partir de 3-yodopiridina y ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico.

40 MS ES⁺: 214

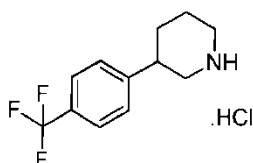
Intermedio 1a12

2-cloro-4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina

5 Una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en EtOAc) (1,5 mL, 2,56 mmol) se agregó a una solución de 3-(4-clorofenil)piperidina (250 mg, 1,27 mmol) (intermedio 1a3), trietilamina (0,36 mL, 2,56 mmol) y ácido 2-cloroisonicotínico (242 mg, 1,53 mmol) en DCM (5 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice básica, eluyendo con acetato de etilo/petróleo 0-100 % para proporcionar 2-cloro-4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina (413 mg, 1,23 mmol, 96 %) como un sólido.
 10 MS ES⁺: 335

Intermedio 1a13**4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-fluoropiridina**

20 Se preparó como se describió para la 2-cloro-4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina (intermedio 1a12) utilizando clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 2-fluoroisonicotínico.
 MS ES⁺: 333

Intermedio 1a14**Clorhidrato de 3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina**

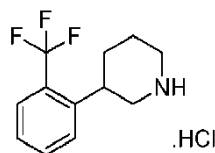
30 **Etapa (i)** A una solución de 3-yodopiridina (4,00 g, 19,50 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (4,07 g, 21,50 mmol) en tolueno (100 mL) y EtOH (25 mL) bajo nitrógeno, se le agregó carbonato de sodio acuoso 2 M (29 mL, 58,50 mmol). Se desgasificó la solución, se le agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (750 mg, 0,65 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera saturada (1 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM para proporcionar 3-(4-(trifluorometil)fenil)piridina (3,78 g, 87 %) como un sólido.

35 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,72 (d, J=8,86, 4 H) 7,91 - 7,95 (m, 1 H) 8,67 - 8,66 (m, 1 H) 8,87 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 224

40 **Etapa (ii)** Se agregó óxido de platino (IV) (0,38 g, 1,69 mmol) a una solución desgasificada de 3-(4-(trifluorometil)fenil)piridina (3,78 g, 16,90 mmol) y ácido clorhídrico (5 mL) en EtOH (132 mL) bajo nitrógeno. Se evacuó la mezcla de reacción y se llenó el autoclave con hidrógeno a una presión de 5 bar durante 72 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío. Esto proporcionó clorhidrato de 3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina (4,21 g, 94 % de rendimiento) como un sólido.
 45 MS ES⁺: 230

Intermedio 1a15**Clorhidrato de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina**

5



Etapa (i) A una solución de 3-yodopiridina (4,00 g, 19,50 mmol), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (4,07 g, 21,50 mmol) en tolueno (100 mL) y EtOH (25 mL) bajo nitrógeno, se le agregó carbonato de sodio acuoso 2 M (29 mL, 58,50 mmol). Se desgasificó la solución, se le agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (750 mg, 0,65 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C durante 8 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera saturada (1 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM para proporcionar 3-[2-(trifluorometil)fenil]piridina (3,08 g, 71 %) como un aceite.

MS ES⁺: 224

Etapa (ii) Se agregó óxido de platino (IV) (310 mg, 1,38 mmol) a una solución desgasificada de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piridina (3,08 g, 13,80 mmol) en EtOH (108 mL) y cloruro de hidrógeno (4 mL) bajo nitrógeno. Se evacuó la mezcla de reacción y se llenó el autoclave con hidrógeno a una presión de 5 bar durante 72 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío. Esto proporcionó clorhidrato de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina (3,16 g, 13,8 mmol, 100 %) como un sólido.

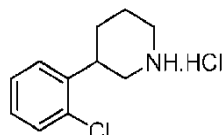
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,79 - 1,91 (m, 4 H) 2,95 - 2,98 (m, 1 H) 3,16 - 3,47 (m, 4 H) 7,46-7,50 (m, 1 H) 7,68-7,75 (m, 3 H) 9,00 (s, 1 H) 9,32 (s, 1 H)

MS ES⁺: 230

25

Intermedio 1a16**Clorhidrato de 3-(2-clorofenil)piperidina**

30



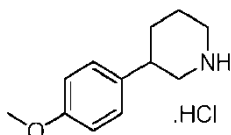
Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) a partir de 3-yodopiridina y ácido (2-clorofenil)borónico.

MS ES⁺: 196

35

Intermedio 1a17**Clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)piperidina**

40



Etapa (i) A una solución de 3-yodopiridina (4,00 g, 19,50 mmol), ácido 4-metoxi bencenoborónico (3,26 g, 21,50 mmol) en tolueno (100 mL) y EtOH (25 mL) bajo nitrógeno, se le agregó carbonato de sodio acuoso 2 M (29 mL, 58,50 mmol). Se desgasificó la solución, se le agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (750 mg, 0,65 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C durante 3 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera saturada (1 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM para proporcionar 3-(4-metoxifenil)piridina (2,43 g, 67 %) como un aceite.

45

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-}d$) δ ppm 3,84 (s, 3 H) 6,98 - 7,02 (m, 2 H) 7,32-7,35 (m, 1 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,81 - 7,84 (m, 1 H) 8,54 (d, $J=4,09$, 1 H) 8,81 (s, 1 H)
MS ES⁺: 186

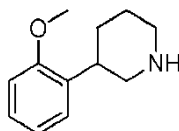
5 **Etapa (ii)** Se agregó óxido de platino (IV) (0,21 g, 0,93 mmol) a una solución desgasificada de 3-(4-metoxifenil)piridina (1,73 g, 9,34 mmol) en EtOH (74 mL) y cloruro de hidrógeno (3 mL) bajo nitrógeno. Se evacuó la mezcla de reacción y se llenó el autoclave con hidrógeno a una presión de 10 bar durante 96 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío. Esto proporcionó clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)piperidina como un aceite, que se utilizó sin purificación adicional.

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,41 - 1,86 (m, 5 H) 2,67 - 2,96 (m, 4 H) 3,71 (s, 3 H) 6,91 (d, $J= 8,45$, 2 H) 7,20 (d, $J= 8,45$, 2 H)
MS ES⁺: 192

Intermedio 1a18

15

3-(2-metoxifenil)piperidina



20 **Etapa (i)** A una solución de 3-yodopiridina (4,00 g, 19,5 mmol), ácido 2-metoxi bencenoborónico (3,26 g, 21,5 mmol) en tolueno (100 mL) y EtOH (25 mL) bajo nitrógeno, se le agregó carbonato de sodio acuoso 2 M (29,3 mL, 58,5 mmol). Se desgasificó la solución, se le agregó tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,75 g, 0,65 mmol) y se calentó la reacción a 100 °C durante 8 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera saturada (1 x 50 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con DCM para proporcionar 3-(2-metoxifenil)piridina (1,65 g, 46 %) como un aceite.

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CHCl}_3\text{-}d$) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,31-7,41 (m, 3 H) 7,89-7,91 (m, 1 H) 8,57 (d, $J=4,36$, 1 H) 8,79 (s, 1 H)
MS ES⁺: 186

30

Etapa (ii) Se agregó óxido de platino (IV) (0,20 g, 0,89 mmol) a una solución desgasificada de 3-(2-metoxifenil)piridina (1,65 g, 8,91 mmol) en EtOH (70 mL) y cloruro de hidrógeno (2,85 mL) bajo nitrógeno. Se evacuó la mezcla de reacción y se llenó el autoclave con hidrógeno a una presión de 10 bar durante 120 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío. Se le agregó agua (50 mL) y se ajustó la solución a pH 8 con una solución de NaOH 1 M. Esto después se absorbió en EtOH, se filtró y se concentró al vacío. Esto proporcionó 3-(2-metoxifenil)piperidina (rendimiento cuantitativo) como un sólido, que se utilizó sin purificación adicional.

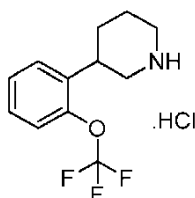
35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,42 - 1,78 (m, 5 H) 2,33 - 2,54 (m, 2 H) 2,89 - 3,03 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 6,87 - 6,96 (m, 2 H) 7,13 - 7,24 (m, 2H) 8,54 (s, 1H)
MS ES⁺: 192

40

Intermedio 1a19

Clorhidrato de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidina

45



Etapa (i) Se preparó como se describió para la 3-[2-(trifluorometil)fenil]piridina (intermedio 1a15, etapa (i)) a partir de ácido (2-(trifluorometoxi)fenil)borónico y 3-yodopiridina.

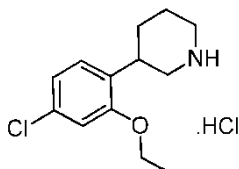
50 MS ES⁺: 240

Etapa (ii) Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a15, etapa (ii)) a partir de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidina.
MS ES⁺: 246

5

Intermedio 1a20

Clorhidrato de 3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidina



10

Etapa (i) Se preparó como se describió para la 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a15, etapa (i)) a partir de ácido (4-cloro-2-etoxifenil)borónico y 3-yodopiridina.
MS ES⁺: 234

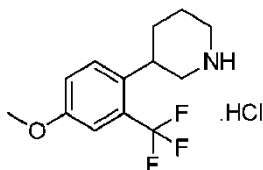
15

Etapa (ii) Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a15, etapa (ii)) a partir de 3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidina
MS ES⁺: 240

20

Intermedio 1a21

Clorhidrato de 3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidina



25

Etapa (i) Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1, etapa (i)) con la diferencia de que se usó 1,4-dioxano/agua (5:1) como disolvente, irradiación de microondas a 120 °C y 3-yodopiridina y ácido (4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)borónico.
MS ES⁺: 254

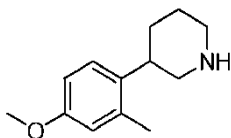
30

Etapa (ii) Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1, etapa (ii)) a partir de 3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidina.
MS ES⁺: 260

35

Intermedio 1a22

3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina



40

Etapa (i) Un recipiente para microondas se cargó con 3-yodopiridina (561 mg, 2,74 mmol), ácido (4-metoxi-2-metilfenil)borónico (500 mg, 3,01 mmol), carbonato de sodio (1135 mg, 10,71 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (104 mg, 0,090 mmol). Se le agregaron dioxano (5 mL) y agua (1 mL) y se selló el recipiente, se purgó con nitrógeno y se irradió en un microondas a 100 °C durante 20 minutos y después a 120 °C durante 60 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción en EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se redujo al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 15-

45

100 % de acetato de etilo/petróleo, para proporcionar 3-(4-metoxi-2-metilfenil)piridina (525 mg, 2,63 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite.

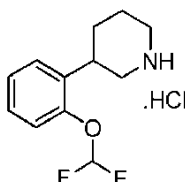
MS ES⁺: 200

- 5 **Etapa (ii)** Se eluyó una solución de 3-(4-metoxi-2-metilfenil)piridina (0,415 g, 2,083 mmol) y HCl (0,234 mL, 7,71 mmol) en etanol/ácido acético (9:1; 20 mL) a través de un reactor de flujo de hidrógeno (Thales H-cube) equipado con un cartucho de catalizador PtO₂ en modo de ciclos continuos a 100 bar, 100 °C. La reacción fue muy lenta y por lo tanto se cambió a 5 % de Rh/Al₂O₃ y se inició el flujo de ciclos a 2 mL/min, 70 °C y 70 bar. Después de 3 horas, se recogió el eluyente y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el producto bruto en etanol (5 mL) y se cargó en un cartucho de intercambio catiónico de 20 g SCX-2, se lavó con EtOH (50 mL) y se eluyó con NH₃ 2 M en solución de MeOH (50 mL). Se retiró el disolvente al vacío para dar 3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (0,364 g, 1,773 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite.

MS ES⁺: 206

15 **Intermedio 1a23**

Clorhidrato de 3-[2-(difluorometoxi)fenil]piperidina

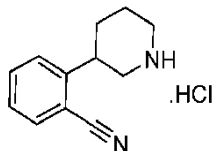


- 20 Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) utilizando 3-yodopiridina y ácido (2-(difluorometoxi)fenil)borónico.

MS ES⁺: 228

25 **Intermedio 1a24**

Clorhidrato de 2-(piperidin-3-il)benzonitrilo



- 30 **Etapa (i)** A un tubo sellado que contenía 3-bromopiridina (2,27 g, 14,4 mmol) disuelto en DMF (60 mL) se le agregó ácido (2-carbamoilfenil)borónico (5,0 g, 30,3 mmol) y carbonato de potasio (3,01 g, 27,6 mmol). Se desgasificó la solución y se le agregó dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (0,902 g, 1,52 mmol), se selló el tubo y se calentó a 125 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente al vacío. Se redisolvió el residuo en ácido clorhídrico acuoso 1 N (200 mL) y se lavó con EtOAc (100 mL). Se ajustó el pH a pH 8 con NaOH 1 N y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Se trituró el sólido con éter para dar 2-(piperidin-3-il)benzamida como un sólido (2,07 g, 73 %).

MS ES⁺: 199

- 40 **Etapa (ii)** Se agregó óxido de platino (IV) (0,237 g, 1,04 mmol) a una solución desgasificada de 2-(piperidin-3-il)benzamida (2000 mg, 10,100 mmol) en EtOH (85 mL) y cloruro de hidrógeno (3,33 mL) bajo nitrógeno. Se evacuó la mezcla de reacción y se llenó el autoclave con hidrógeno a una presión de 10 bar durante 48 horas a 55 °C. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró al vacío para dar clorhidrato de 2-(piperidin-3-il)benzamida como un sólido (2,50 g, 100 %).

MS ES⁺: 205

- 50 **Etapa (iii)** A una suspensión de clorhidrato de 2-(piperidin-3-il)benzamida (2,50 g, 10,38 mmol) en THF (25 mL) se le agregó trietilamina (2420 mg, 23,88 mmol), seguido del agregado por goteo de anhídrido de ácido trifluoroacético (1,59 mL, 11,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la

mezcla al vacío, se le agregó DCM (100 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de hidrógeno de sodio (3 x 100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se realizó la purificación mediante un sistema de disolvente de cromatografía en columna de sílice: 0-100 % de DCM para dar 2-[1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]benzonitrilo (1,90 g, 65 %) como un aceite. Se llevó el material a la siguiente etapa sin caracterización posterior.

5 **Etapa (iv)** A una solución de 2-[1-(trifluoroacetil)piperidin-3-il]benzonitrilo (1,9 g, 6,70 mmol) en EtOH (47 mL) se le agregó una solución de carbonato de potasio (5,56 g, 40,2 mmol) en agua (16 mL) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante la noche. Se concentró la reacción al vacío, se le agregó agua (100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar ácido 2-(piperidin-3-il)benzoico (1,9 g) como un sólido.
10 MS ES⁺: 206

15 **Etapa (v)** A una solución de ácido 2-(piperidin-3-il)benzoico (1,9 g, 9,25 mmol), trietilamina (2,57 mL, 18,5 mmol) en DCM (50 mL) se le agregó dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,12 g, 9,71 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se realizó la purificación mediante un sistema de disolvente de cromatografía en columna de sílice: 0-5 % de MeOH/DCM para dar ácido 2-{1-[(*terc*-butoxi)carbonil]piperidin-3-il}benzoico (0,7 g, 25 %) como un sólido.
MS ES⁺: 306

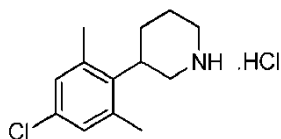
20 **Etapa (vi)** A una solución de ácido 2-{1-[(*terc*-butoxi)carbonil]piperidin-3-il}benzoico (0,7 g, 2,29 mmol) en THF (15 mL) se le agregó 1,1-carbonil diimidazol (0,74 g, 4,58 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se le agregó amoníaco (33 % en agua, 2,19 mL, 114,6 mmol) en THF (7 mL) y se agitó durante 3 horas. Se concentró la reacción al vacío, se le agregó agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 3-(2-carbamoilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,110 g, 100 %) como un sólido.
25 MS ES⁺: 305

30 **Etapa (vii)** A una suspensión de 3-(2-carbamoilfenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,100 g, 0,328 mmol) en THF (1 mL) se le agregó trietilamina (0,076 g, 0,105 mL, 0,755 mmol) seguido del agregado por goteo de anhídrido de ácido trifluoroacético (0,076 g, 0,050 mL, 0,361 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se le agregó DCM (20 mL), se lavó con carbonato de hidrógeno de sodio saturado (3 x 10 mL), se secó Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar 3-(2-cianofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,08 g, 85 %) como un sólido.
35 MS ES⁺: 287

40 **Etapa (viii)** Se disolvió 3-(2-cianofenil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,08 g, 0,279 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 mL) y se le agregó cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (1 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para dar clorhidrato de 2-(piperidin-3-il)benzonitrilo (0,062 g, 100 %) como un sólido.
MS ES⁺: 187

Intermedio 1a25

Clorhidrato de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)piperidina

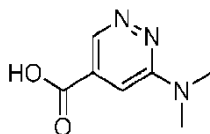


45 Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) utilizando 3-yodopiridina y ácido (4-cloro-2,6-dimetilfenil)borónico.
50 MS ES⁺: 224

Intermedio 1b1

Ácido 6-(dimetilamino)piridazina-4-carboxílico

55

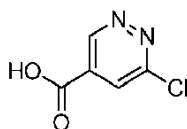


5 **Etapla (i)** 6-cloropiridazina-4-carboxilato de metilo (406 mg, 2,35 mmol) se agregó a una solución de clorhidrato de dimetilamina (188 mg, 2,3 mmol) y trietilamina (0,737 mL, 5,29 mmol) en THF (1,5 mL). Se selló la reacción y se calentó a 90 °C durante 18 horas. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera saturada (1 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para dar un sólido. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice básica, eluyendo con 10-50 % de acetato de etilo/petróleo, para proporcionar 6-(dimetilamino)piridazina-4-carboxilato de metilo (182 mg, 1,004 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido.
10 MS ES⁺: 182

15 **Etapla (ii)** Una solución de hidróxido de litio 1 M (1,142 mL, 1,142 mmol) se agregó a una solución de 6-(dimetilamino)piridazina-4-carboxilato de metilo (0,18 g, 0,993 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (0,500 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se concentró al vacío la reacción, se diluyó con agua (1,25 mL) y THF (1 mL) y se acidificó a pH 2-3 con una solución de cloruro de hidrógeno acuoso al 10 %. Se redujo la mezcla de reacción al vacío para dar el compuesto del título, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
20 MS ES⁺: 166

Intermedio 1b2

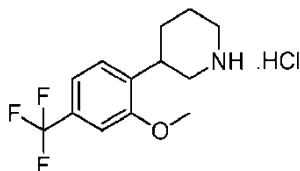
Ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico



25 A una solución agitada de 6-cloropiridazina-4-carboxilato de metilo (5,05 g, 29,3 mmol) en THF (10 mL)/agua (20 mL) se le agregó hidróxido de litio (1,402 g, 58,5 mmol). Después de 90 minutos, se acidificó la mezcla de reacción a pH 1-2 con HCl conc. (11,8 M, 5 mL) y se concentró al vacío para retirar el componente de THF. Se agitó el precipitado resultante en medio mayoritariamente acuoso a temperatura/presión ambiente durante aproximadamente 30 minutos y después se filtró a través de sinterización al vacío. Se secó el sólido en un horno al vacío para dar ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (3,685 g, 23,24 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido.
30 MS ES⁺: 159

Intermedio 1b3

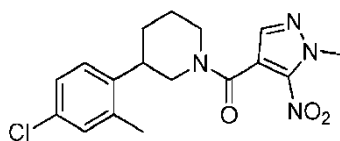
Clorhidrato de 3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidina



40 Se preparó como se describió para el clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a1) utilizando 3-yodopiridina y ácido (2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)borónico.
MS ES⁺: 260

Intermedio 2a1

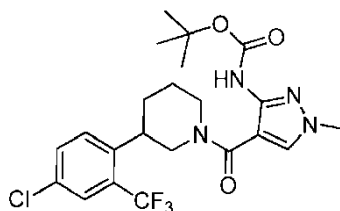
3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina



5 Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)piridazina (intermedio 6) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-carboxílico.
MS ES⁺: 363

10 Intermedio 2a2

N-[4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbamato de *tert*-butilo



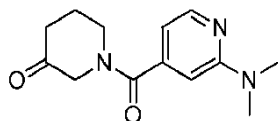
15 Etapa (i) Se agregó Boc-anhídrido (3,23 g, 14,78 mmol) a una solución de 3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 5,91 mmol), trietilamina (2,472 mL, 17,73 mmol) y DMAP (0,01 g, 0,082 mmol) en THF (30 mL). Se calentó la reacción a reflujo durante 48 horas. Se agregó Boc-anhídrido adicional (3,23 g, 14,78 mmol) y se calentó la solución a reflujo durante la noche. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera (100 mL), se pasaron a través de un cartucho separador de fases para eliminar la fase acuosa y se concentraron al vacío para dar 3-bis[*tert*-butoxi]carbonil]amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como un aceite. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
MS ES⁺: 370

25 **Etapa (ii)** Se agregó hidróxido de sodio (5,90 mL, 11,80 mmol) a una solución de 3-bis[*tert*-butoxi]carbonil]amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en EtOH (30 mL) bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a reflujo durante 4 horas. Se agregó hidróxido de sodio adicional (5,90 mL, 11,80 mmol) y se calentó la suspensión a reflujo durante 2 horas. Se concentró la suspensión al vacío. Se acidificó la solución con cloruro de hidrógeno 2 M, después se dividió entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 mL).
30 Se secaron los orgánicos combinados (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar ácido 3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,22 g, 5,06 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido.
MS ES⁺: 240

35 **Etapa (iii)** Ácido 3-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,805 g, 3,34 mmol) se agregó a una suspensión de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6) (0,8 g, 3,03 mmol), trietilamina (1,269 mL, 9,10 mmol), EDC (0,872 g, 4,55 mmol) y HOAt (0,619 g, 4,55 mmol) en DCM (15 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x 50 mL), ácido cítrico al 5 % (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL), se retiró la fase acuosa utilizando un cartucho separador de fases y se concentraron los orgánicos al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/petróleo y después se aumentó a 10 % de metanol/acetato de etilo para proporcionar N-[4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,988 g, 2,03 mmol, 66,9 % de rendimiento) como un sólido.
40 MS ES⁺: 487

45 Intermedio 3a1

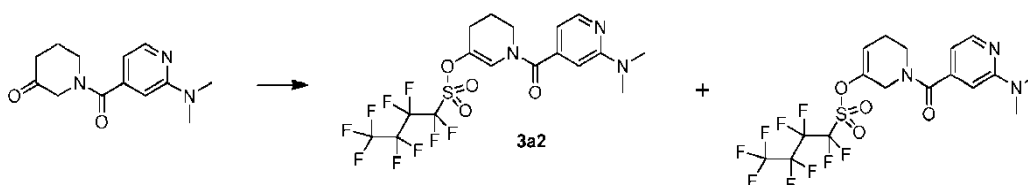
1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ona



5 A una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (1,5 g, 7,40 mmol) en DCM (25 mL) se le agregó trietilamina (3,30 mL, 23,69 mmol). La mezcla de reacción se volvió homogénea. Se le agregó anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc) (8,72 mL, 14,80 mmol). Después de 25 minutos, se le agregó clorhidrato de piperidin-3-ona (1,204 g, 8,88 mmol) en partes durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se inactivó la reacción con bicarbonato de sodio saturado (25 mL) y se diluyó adicionalmente con agua (25 mL). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (25 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se redujeron al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna en fase inversa eluyendo con 0-60 % de acetonitrilo/agua que contenía amoníaco al 0,1 % para proporcionar 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ona (0,505 g, 1,981 mmol, 26,8 % de rendimiento) como una goma ámbar. MS ES⁺: 248.

15 **Intermedio 3a2**

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo



20 A una solución agitada de bis(trimetilsilil)amida de litio [1,0 M en THF] (10,89 mL, 10,89 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C se le agregó una solución de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ona (intermedio 3a1) (1,92 g, 7,78 mmol) en THF (15 mL) por goteo durante 5 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se le agregó fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (2,52 mL, 14,00 mmol). Después de 1 hora, se le agregó fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo adicional (2,52 mL, 14,00 mmol). Después de 55 minutos, se le agregó fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo adicional (0,5 mL, 2,78 mmol), después se retiró la reacción del baño frío y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna de sílice (sistema de disolvente: 20-80 % de acetato de etilo/petróleo). Se aisló el componente que se eluyó en primer lugar y se identificó como 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo (1,268 g, 2,395 mmol, 31 %), un aceite.

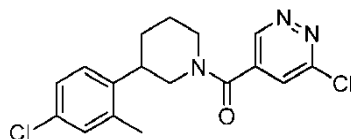
30 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,7 - 2,0 (m, 2 H), 2,3 - 2,4 (m, 2 H), 2,95 (s, 6 H), 3,3 - 3,7 (m, 2 H), 6,35 (m, 2 H), 6,7/7,5 (señal dividida, m, 1 H), 8,1 (m, 1 H)
35 MS ES⁺: 530

Se aisló el componente que se eluyó en segundo lugar y se identificó como 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo (0,284 g, 0,536 mmol, 7 % de rendimiento), un aceite.

40 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 2,2 - 2,5 (m, 2 H), 3,0 (s, 6 H), 3,3 - 3,8 (m, 2 H), 3,9 - 4,3 (m, 2 H), 5,9 (m, 1 H), 6,3 - 6,4 (m, 2 H), 8,1 (m, 1 H)
MS ES⁺: 530

45 **Intermedio 4**

3-cloro-5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridazina

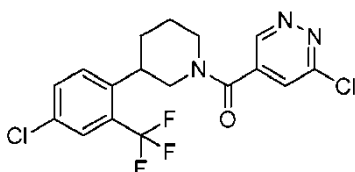


5 A una suspensión agitada de ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2) (0,1 g, 0,631 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc, 0,446 ml, 0,757 mmol) y trietilamina (0,176 ml, 1,261 mmol). Después de 15 minutos, se le agregó clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) (0,155 g, 0,631 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción en EtOAc (20 ml), después se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml), HCl (3 %; 2 x 10 ml) y después salmuera (10 ml). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 12-100 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 3-cloro-5-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridazina (0,114 g, 0,319 mmol, 51 % de rendimiento) como una goma incolora.

10 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,53 - 2,09 (m, 4 H) 2,12 - 2,47 (m, 3 H) 2,67 - 3,72 (m, 4 H) 4,64 - 4,93 (m, 1 H) 6,94 - 7,26 (m, 3 H) 7,41 - 7,65 (m, 1 H) 9,06 - 9,23 (m, 1 H)
MS ES⁺: 350

15 **Intermedio 5**

3-cloro-5-([3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridazina

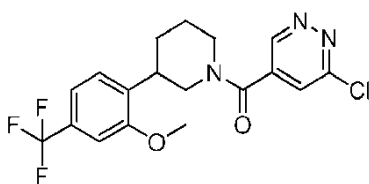


20 Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridazina (intermedio 4) a partir de ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2) y clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6).

25 MS ES⁺: 404

Intermedio 6

3-cloro-5-([3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonyl)piridazina



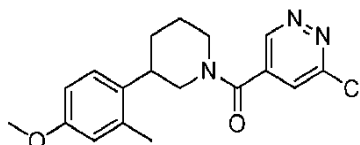
30 Se disolvió clorhidrato de 3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidina (280 mg, 0,947 mmol) (intermedio 1b3) en DCM (30 mL) y se trató con ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (150 mg, 0,947 mmol) (intermedio 1b2), anhídrido propilfosfónico (50 % en EtOAc) (1,2 g, 1,894 mmol) y trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después se inactivó la reacción con NaHCO₃ 2 N y se agitó durante 30 minutos. Después se diluyó la reacción con DCM (10 mL) y se pasó a través de un cartucho separador de fases y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 3-cloro-5-([3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonyl)piridazina (0,291 g, 0,729 mmol, 77 % de rendimiento) como una espuma incolora.

35 MS ES⁺: 400

Intermedio 7

3-cloro-5-([3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridazina

45

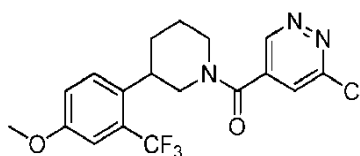


Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonyl)piridazina (intermedio 6) a partir de ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2) y 3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a22).

MS ES⁺: 346

Intermedio 8

10 3-cloro-5-((3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonyl)piridazina

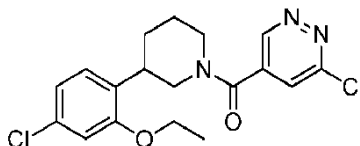


Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonyl)piridazina (intermedio 6) a partir de clorhidrato de 3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a21) y ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2).

MS ES⁺: 400

Intermedio 9

20 3-cloro-5-((3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il)carbonyl)piridazina

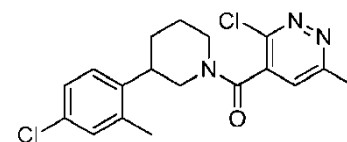


Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonyl)piridazina (intermedio 6) a partir de ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2) y clorhidrato de 3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidina (intermedio 1a20).

MS ES⁺: 381

Intermedio 10

30 3-cloro-4-((3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il)carbonyl)-6-metilpiridazina

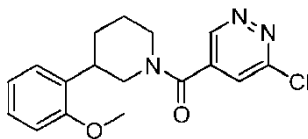


Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonyl)piridazina (intermedio 6) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 3-cloro-6-metilpiridazina-4-carboxílico.

MS ES⁺: 364

Intermedio 11

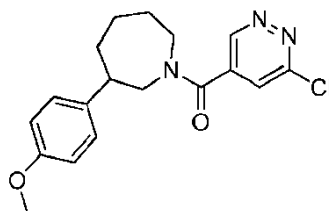
3-cloro-5-((3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)carbonyl)piridazina



5 Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)piridazina (intermedio 6) a partir de 3-(2-metoxifenil)piperidina (intermedio 1a18) y ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2).
MS ES⁺: 332

10 Intermedio 12

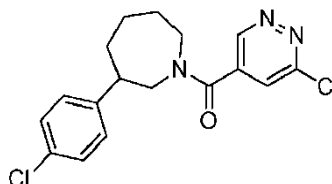
1-[(6-cloropiridazin-4-il)carbonil]-3-(4-metoxifenil)azepano



15 Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)piridazina (intermedio 6) a partir de ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2) y clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)azepano.
MS ES⁺: 346

20 Intermedio 13

3-(4-clorofenil)-1-[(6-cloropiridazin-4-il)carbonil]azepano

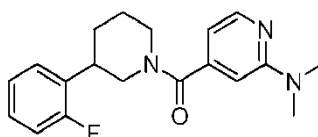


25 Se preparó como se describió para la 3-cloro-5-((3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)piridazina (intermedio 6) a partir de ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico (intermedio 1b2) y clorhidrato de 3-(4-clorofenil)azepano.
MS ES⁺: 350

30 2. Ejemplos

Ejemplo 1

35 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



40 Se disolvió ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (75 mg, 0,451 mmol) en DCM (3 mL) a temperatura ambiente y se le agregó clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)piperidina (120 mg, 0,558 mmol) (intermedio 1a1), seguido de HOBt (77 mg,

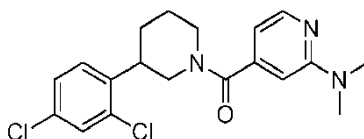
0,505 mmol), EDC (108 mg, 0,564 mmol) y Et₃N (0,126 mL, 0,903 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se le agregó agua a la mezcla de reacción que se agitó vigorosamente durante 30 minutos antes de separar las fases usando un cartucho separador de fases. Se concentraron los orgánicos al vacío. Se disolvieron los residuos en DMSO (junto con algunas gotas de metanol) y se purificaron mediante LCMS preparativa (condiciones básicas) para dar 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (15 mg, 0,046 mmol, 10 %)

¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ ppm 1,54 - 2,15 (m, 4 H) 2,70 - 2,94 (m, 1 H) 2,98 - 3,21 (m, 8 H) 3,68 - 3,87 (m, 1 H) 4,76 (m, 1 H) 6,44 - 6,60 (m, 2 H) 6,94 - 7,38 (m, 4 H) 8,18 (m, 1 H)

MS ES⁺: 328.

Ejemplo 2

4-[[3-(2,4-diclorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



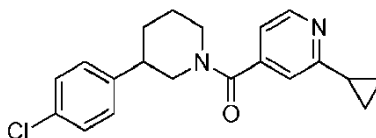
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) usando ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-(2,4-diclorofenil)piperidina (intermedio 1a2).

¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ ppm 1,55 - 2,14 (m, 4 H) 2,69 - 3,33 (m, 9 H) 3,77 (m, 1 H) 4,77 (m, 1 H) 6,45 - 6,58 (m, 2 H) 7,11 - 7,52 (m, 3 H) 8,10 - 8,27 (m, 1 H)

MS ES⁺: 378.

Ejemplo 3

4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-ciclopropilpiridina



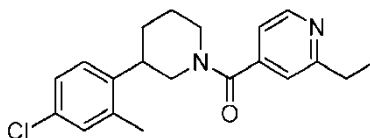
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)piperidina (intermedio 1a3) y 2-ciclopropilpiridina-4-carboxilato de ion de litio(1+) (intermedio 1a4).

¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ ppm 1,10 - 1,31 (m, 4 H) 1,52 - 2,19 (m, 4 H) 2,64 - 2,91 (m, 3 H) 2,99 - 3,16 (m, 1 H) 3,58 (m, 1 H) 4,74 (m, 1 H) 7,06 - 7,41 (m, 6 H) 8,53 (m, 1 H)

MS ES⁺: 341.

Ejemplo 4

4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etilpiridina

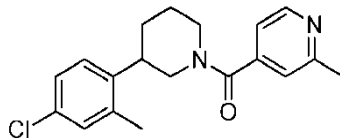


Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 2-etilisonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ ppm 1,23 - 1,43 (m, 3 H) 1,51 - 2,09 (m, 4 H) 2,10 - 2,52 (m, 3 H) 2,62 - 3,16 (m, 5 H) 3,47 - 3,73 (m, 1 H) 4,63 - 4,85 (m, 1 H) 6,96 - 7,33 (m, 5 H) 8,50 - 8,65 (m, 1 H)

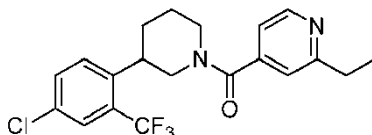
MS ES⁺: 343.

Ejemplo 5

4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-metilpiridina

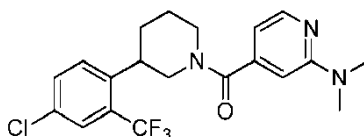
5 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 2-metilisonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,52 - 2,08 (m, 4 H) 2,15 (s, 1 H) 2,44 (s, 1 H) 2,52 - 3,17 (m, 6 H) 3,47 - 3,73 (m, 1 H) 4,60 - 4,83 (m, 2H) 6,97 - 7,28 (m, 5 H) 8,44 - 8,75 (m, 1 H)
 10 MS ES⁺: 329.

Ejemplo 6**4-[[3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-2-etilpiridina**

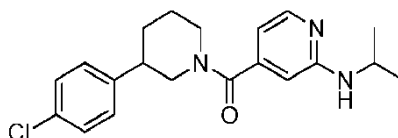
15 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6) y ácido 2-etilisonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,27 (br. s., 3 H) 1,52 - 2,30 (m, 4 H) 2,70 - 3,28 (m, 5H) 3,43 - 3,81 (m, 1 H) 4,67 - 4,89 (m, 1 H) 6,99 - 7,79 (m, 5 H) 8,47 - 8,67 (m, 1 H)
 20 MS ES⁺: 397.

Ejemplo 7**4-[[3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina**

25 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,67 - 2,16 (m, 4 H) 2,75-2,85 (m, 1 H) 2,99 - 3,25 (m, 8 H) 3,56 - 3,87 (m, 1 H) 4,67 - 4,84 (m, 1 H) 6,37 - 6,61 (m, 2 H) 7,31 - 7,77 (m, 3 H) 8,07 - 8,25 (m, 1 H)
 30 MS ES⁺: 412.

Ejemplo 8**4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina**

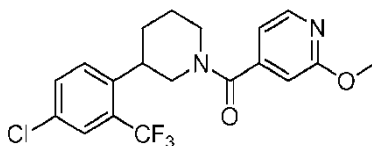
40 Se trató una solución de 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-fluoropiridina (intermedio 1a7) en IPA (4 mL) en un recipiente para microondas con propan-2-amina (0,015 mL, 0,188 mmol) y trietilamina (0,044 mL, 0,314 mmol).

Se selló el recipiente y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 4 días. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó el producto bruto mediante LCMS preparativa (modificador de amoníaco al 0,1 %) para dar 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina (35 mg, 0,097 mmol, 62 % de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,17 - 1,32 (m, 6 H) 1,48 - 2,22 (m, 5H) 2,59 - 2,89 (m, 2 H) 3,05 (m, 1 H) 3,64 - 3,99 (m, 2 H) 4,72 (m, 1 H) 6,32 - 6,60 (m, 2 H) 7,10 (m, 1 H) 7,21 - 7,45 (m, 3 H) 7,98 - 8,09 (m, 1 H)
MS ES⁺: 358.

Ejemplo 9

4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-2-metoxipiridina



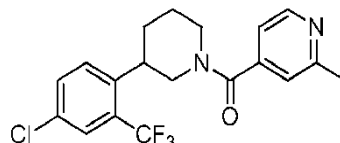
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6) y utilizando ácido 2-metoxiisonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,55 - 2,14 (m, 4 H) 2,82 (m, 1 H) 2,95 - 3,23 (m, 2 H) 3,54 - 3,80 (m, 1 H) 3,88 - 4,09 (m, 3 H) 4,66 - 4,85 (m, 1 H) 6,61 - 7,01 (m, 2 H) 7,29 - 7,78 (m, 3 H) 8,13 - 8,36 (m, 1 H)

MS ES⁺: 399.

Ejemplo 10

4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-2-metilpiridina



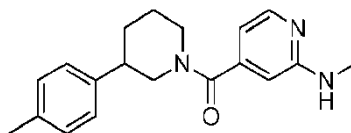
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6) y ácido 2-metilisonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,53 - 2,18 (m, 5 H) 2,48 - 2,69 (m, 3 H) 2,73 - 2,91 (m, 1 H) 3,02 - 3,26 (m, 1 H) 3,50 - 3,76 (m, 1 H) 4,69 - 4,89 (m, 1 H) 7,02 - 7,79 (m, 5 H) 8,44 - 8,64 (m, 1 H)

MS ES⁺: 383

Ejemplo 11

N-metil-4-({3-(4-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina

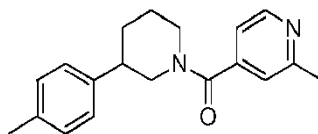


Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-metilfenil)piperidina y ácido 2-(metilamino)isonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-*d*) δ ppm 1,68 - 2,00 (m, 3 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 2,29 - 2,40 (m, 3 H) 2,60 - 2,85 (m, 2 H) 2,90 - 3,10 (m, 4 H) 3,71 - 3,83 (m, 1 H) 4,60 - 4,72 (m, 1 H) 4,76 - 4,87 (m, 1 H) 6,33 - 6,44 (m, 1 H) 6,52 - 6,61 (m, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,22 (m, 3 H) 8,10 - 8,19 (m, 1 H)

MS ES⁺: 310

Ejemplo 12

2-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina

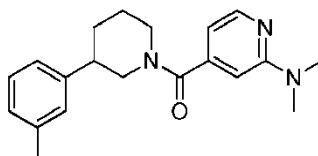
5 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-metilfenil)piperidina y ácido 2-metilisonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,68 - 2,00 (m, 2 H) 2,07 - 2,19 (m, 1 H) 2,25 - 2,41 (m, 3 H) 2,55 - 2,71 (m, 4 H) 2,73 - 2,87 (m, 2 H) 2,99 - 3,12 (m, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 4,75 - 4,89 (m, 1 H) 6,97 - 7,04 (m, 1 H) 7,05 - 7,24 (m, 5 H) 8,52 - 8,63 (m, 1 H)

10 MS ES⁺: 295

Ejemplo 13**N,N-dimetil-4-[[3-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina**

15



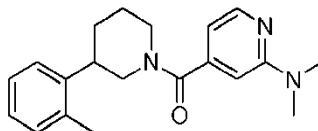
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(3-metilfenil)piperidina y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

20 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,70 - 1,99 (m, 2 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 2,27 - 2,41 (m, 3 H) 2,60 - 2,86 (m, 2 H) 2,97 - 3,17 (m, 8 H) 3,73 - 3,84 (m, 1 H) 4,75 - 4,89 (m, 1 H) 6,45 - 6,57 (m, 2 H) 6,89 - 6,96 (m, 1 H) 7,01 - 7,27 (m, 3 H) 8,15 - 8,26 (m, 1 H)

MS ES⁺: 324

Ejemplo 14**N,N-dimetil-4-[[3-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina**

25



30

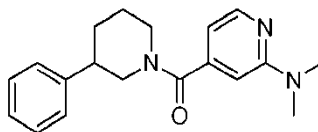
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(2-metilfenil)piperidina y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,69 - 2,11 (m, 3 H) 2,19 (s, 2 H) 2,46 (s, 1 H) 2,67 - 3,05 (m, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 7 H) 3,64 - 3,86 (m, 1 H) 4,75 - 4,89 (m, 1 H) 6,42 - 6,59 (m, 2 H) 7,05 - 7,26 (m, 4 H) 8,14 - 8,26 (m, 1 H)

35 MS ES⁺: 324

Ejemplo 15**N,N-dimetil-4-[[3-fenilpiperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina**

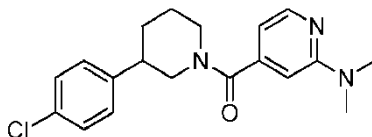
40



Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de 3-fenilpiperidina y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,71 - 1,99 (m, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,65 - 2,90 (m, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 7 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,78 - 4,89 (m, 1 H) 6,47 - 6,56 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,19 - 7,41 (m, 4 H) 8,17 - 8,26 (m, 1 H)
MS ES⁺: 310

5

Ejemplo 16**4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina**

10

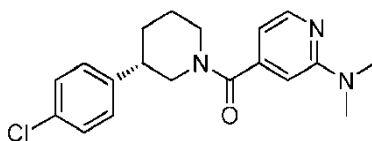
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-clorofenil)piperidina (intermedio 1a3) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico. Se purificó el producto de reacción mediante cromatografía en columna de sílice eluida con 0-100 % de acetato de etilo/petróleo. Se recristalizó el residuo a partir de MTBE y petróleo para dar el compuesto del título.

15

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,61 - 2,01 (m, 3 H) 2,05 - 2,19 (m, 1 H) 2,63 - 2,89 (m, 2 H) 2,92 - 3,19 (m, 7 H) 3,71 - 3,85 (m, 1 H) 4,73 - 4,88 (m, 1 H) 6,44 - 6,55 (m, 2 H) 7,00-7,10(m, 1 H) 7,18 - 7,38 (m, 3 H) 8,16 - 8,26 (m, 1 H)

MS ES⁺: 344

20

Ejemplo 17**4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina**

25

Se preparó como se describió para 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 16) a partir de (3S)-3-(4-clorofenil)piperidina (intermedio 1a3A) y clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

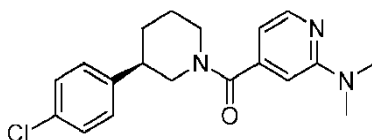
30

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,66 - 2,00 (m, 3 H) 2,04 - 2,16 (m, 1 H) 2,63 - 2,88 (m, 2 H) 2,93 - 3,18 (m, 7 H) 3,72 - 3,85 (m, 1 H) 4,75 - 4,87 (m, 1 H) 6,44 - 6,57 (m, 2 H) 7,00 - 7,10 (m, 1 H) 7,18 - 7,38 (m, 3 H) 8,15 - 8,26 (m, 1 H)

MS ES⁺: 344

SFC quiral (columna Chiralpak OD-H, MeOH isocrático con acetato de amonio [10 mM]) Rt = 9,43 min (98 % e.e.)

35

Ejemplo 18**4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina**

40

Se preparó como se describió para 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 16) a partir de (3R)-3-(4-clorofenil)piperidina (intermedio 1a3B) y clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

45

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,66 - 2,00 (m, 3 H) 2,04 - 2,16 (m, 1 H) 2,63 - 2,88 (m, 2 H) 2,93 - 3,18 (m, 7 H) 3,72 - 3,85 (m, 1 H) 4,75 - 4,87 (m, 1 H) 6,44 - 6,57 (m, 2 H) 7,00 - 7,10 (m, 1 H) 7,18 - 7,38 (m, 3 H) 8,15 - 8,26 (m, 1 H)

MS ES⁺: 344

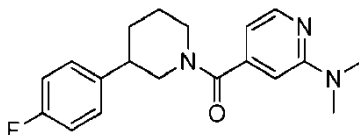
SFC quiral (columna Chiralpak OD-H, MeOH isocrático con acetato de amonio [10 mM]) Rt = 8,07 min (100 % e.e.)

Se recristalizó una muestra del material a partir de MeOH/EtOAc. La determinación de la estructura de rayos X de

crystal único asigna estereoquímica absoluta como la configuración R mediante el parámetro Flack ($\chi = 0,01(1)$).

Ejemplo 19

5 4-[[3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



10 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y 3-(4-fluorofenil)piperidina.

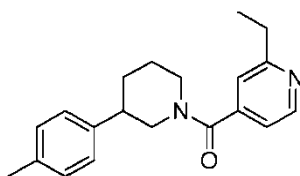
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,65 - 2,00 (m, 3 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 2,64 - 2,88 (m, 2 H) 2,94 - 3,08 (m, 1 H) 3,09 - 3,17 (m, 6 H) 3,73 - 3,83 (m, 1 H) 4,75 - 4,87 (m, 1 H) 6,46 - 6,56 (m, 2 H) 6,93 - 7,12 (m, 3 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H) 8,17 - 8,25 (m, 1 H)

MS ES⁺: 328

15

Ejemplo 20

2-etil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina



20

Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-metilfenil)piperidina y ácido 2-etilisonicotínico. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna de sílice (sistema de disolvente: 0-100 % de acetato de etilo/petróleo).

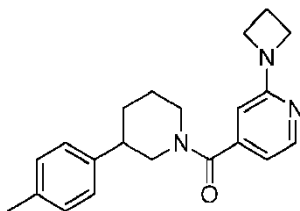
25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,27 - 1,41 (m, 3 H) 1,68 - 1,84 (m, 2 H) 1,92 - 2,01 (m, 1 H) 2,09 - 2,17 (m, 1 H) 2,28 - 2,40 (m, 3 H) 2,62 - 2,94 (m, 4 H) 2,98 - 3,13 (m, 1 H) 3,61 - 3,73 (m, 1 H) 4,74 - 4,90 (m, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,24 (m, 5 H) 8,54 - 8,66 (m, 1 H)

MS ES⁺: 309

30

Ejemplo 21

2-(azetidina-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina



35

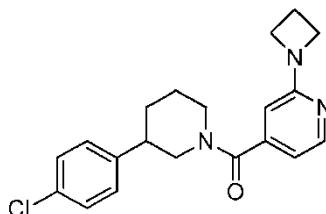
Se agregó azetidina (0,029 g, 0,503 mmol) a una solución de 2-fluoro-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina (0,05 g, 0,168 mmol) (intermedio 1a8) en THF (1 mL) bajo nitrógeno. Se calentó la reacción a 85 °C durante 18 horas. Se purificó la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 2-(azetidina-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina (49 mg, 0,146 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido.

40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,65 - 1,98 (m, 3 H) 2,04 - 2,17 (m, 1 H) 2,28 - 2,49 (m, 5 H) 2,60 - 2,83 (m, 2 H) 2,94 - 3,09 (m, 1 H) 3,71 - 3,81 (m, 1 H) 4,01 - 4,13 (m, 4 H) 4,74 - 4,86 (m, 1 H) 6,20 - 6,31 (m, 1 H) 6,51 - 6,59 (m, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,07 - 7,22 (m, 3 H) 8,13 - 8,23 (m, 1 H)

MS ES⁺: 336

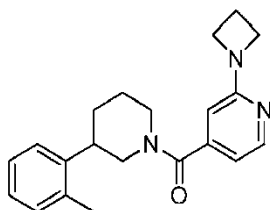
Ejemplo 22**2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-clorofenil)piperidín-1-il]carbonil]piridina**

5



Se preparó como se describió para 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidín-1-il]carbonil]piridina (ejemplo 21) a partir de 4-[[3-(4-clorofenil)piperidín-1-il]carbonil]-2-fluoropiridina (intermedio 1a7) y azetidina.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,62 - 2,01 (m, 3 H) 2,02 - 2,17 (m, 1 H) 2,35 - 2,50 (m, 2 H) 2,63 - 2,88 (m, 2 H) 2,93 - 3,10 (m, 1 H) 3,69 - 3,83 (m, 1 H) 4,01 - 4,15 (m, 4 H) 4,72 - 4,85 (m, 1 H) 6,20 - 6,31 (m, 1 H) 6,51 - 6,58 (m, 1 H) 6,99 - 7,10 (m, 1 H) 7,17 - 7,38 (m, 3 H) 8,13 - 8,25 (m, 1 H)
MS ES⁺: 356

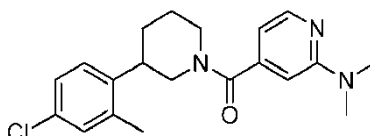
Ejemplo 23**2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(2-metilfenil)piperidín-1-il]carbonil]piridina**

Se preparó como se describió para 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidín-1-il]carbonil]piridina (ejemplo 21) a partir de 2-fluoro-4-[[3-(2-metilfenil)piperidín-1-il]carbonil]piridina (intermedio 1a9) y azetidina.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,69 - 1,88 (m, 2 H) 1,91 - 2,12 (m, 2 H) 2,20 (s, 2 H) 2,33 - 2,52 (m, 3 H) 2,64 - 3,14 (m, 3 H) 3,61 - 3,85 (m, 1 H) 3,99 - 4,16 (m, 4 H) 4,73 - 4,90 (m, 1 H) 6,16 - 6,34 (m, 1 H) 6,50 - 6,61 (m, 1 H) 7,09 - 7,26 (m, 4 H) 8,11 - 8,25 (m, 1 H)
MS ES⁺: 336

Ejemplo 24**4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidín-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridín-2-amina**

30

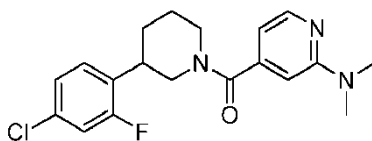


Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidín-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridín-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

¹H NMR (CHCl₃-d) δ ppm 1,59 - 2,08 (m, 4 H) 2,16 - 2,43 (m, 3 H) 2,63 - 3,00 (m, 3 H) 3,06 - 3,11 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,50-3,90 (m, 1 H) 4,68-4,88 (m, 1 H) 6,48-6,54 (m, 2 H) 7,08-7,21 (m, 3 H) 8,17-8,24 (m, 1 H)
MS ES⁺: 358

40

Ejemplo 25**4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidín-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridín-2-amina**



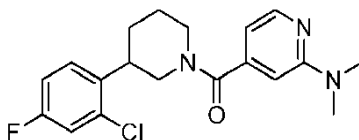
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a10) y clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-}d$) δ ppm 1,72 - 2,15 (m, 4 H) 2,75 - 3,08 (m, 3 H) 3,12 (s, 6 H) 3,72-3,84 (m, 1 H) 4,75-4,84 (m, 1 H) 6,42 - 6,58 (m, 2 H) 6,94 - 7,22 (m, 3 H) 8,17-8,25 (m, 1 H)

MS ES^+ : 362

Ejemplo 26

4-[[3-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina

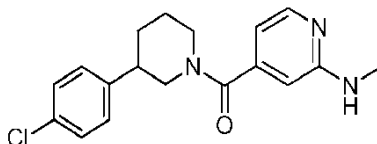


Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidina (intermedio 1a11) y clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-}d$) δ ppm 1,49 - 2,17 (m, 4 H) 2,71 - 2,96 (m, 1 H) 2,98 - 3,32 (m, 6 H) 3,80 (m, 2 H) 4,83 (m, 2 H) 6,52 (m, 2 H) 6,89 - 7,22 (m, 2 H) 8,12 - 8,31 (m, 2 H) MS ES^+ : 362

Ejemplo 27

4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina



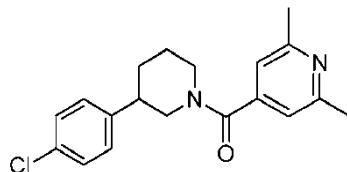
Una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en EtOAc) (0,298 mL, 0,511 mmol) se agregó a una solución de 3-(4-clorofenil)piperidina (0,05 g, 0,256 mmol), trietilamina (0,071 mL, 0,511 mmol) y ácido 2-(metilamino)isonicotínico (0,047 g, 0,307 mmol) en DCM (1 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se le agregó agua a la mezcla de reacción que se agitó vigorosamente durante 30 minutos antes de separar las fases usando un cartucho de separación de fases. Se concentró la fase orgánica al vacío. Se purificó el producto bruto mediante LCMS preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina (28 mg, 0,085 mmol, 33 % de rendimiento).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CHCl}_3\text{-}d$) δ ppm 1,50 - 2,02 (m, 4 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 2,64 - 2,87 (m, 2 H) 2,91 - 3,08 (m, 2 H) 3,70 - 3,84 (m, 1 H) 4,63 - 4,84 (m, 2 H) 6,30 - 6,45 (m, 1 H) 6,53 - 6,59 (m, 1 H) 7,01 - 7,12 (m, 1 H) 7,20 - 7,40 (m, 3 H) 8,11 - 8,20 (m, 1 H)

MS ES^+ : 330

Ejemplo 28

4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,6-dimetilpiridina

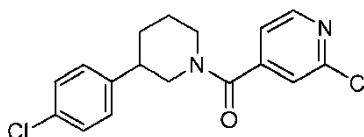


Se preparó como se describió para 4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N-metilpiridin-2-amina (ejemplo 27) a partir de 3-(4-clorofenil)piperidina y ácido 2,6-dimetilisonicotínico.

5 $^1\text{H NMR}$ (CHCl_3-d) δ ppm 1,61 (m, 2 H) 1,74 - 1,86 (m, 1 H) 2,12-2,15 (m, 1 H) 2,33 (br. s., 3 H) 2,55 (br. s., 3 H) 2,81 (m, 2 H) 3,09 (m, 1 H) 3,85 (m, 1 H) 4,79-4,82 (m, 1 H) 7,02-7,13 (m, 1 H) 7,30-7,37 (m, 1 H) 7,40-7,62 (m, 2 H) 8,41 (s, 2 H)
MS ES⁺: 329

10 **Ejemplo 29**

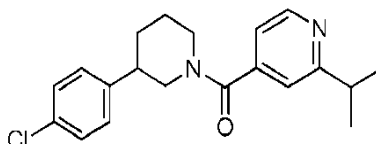
2-cloro-4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina



15 Una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en EtOAc) (1,5 mL, 2,56 mmol) se agregó a una solución de 3-(4-clorofenil)piperidina (250 mg, 1,27 mmol), trietilamina (0,36 mL, 2,56 mmol) y ácido 2-cloroisonicotínico (242 mg, 1,53 mmol) en DCM (5 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice básica, eluyendo con 0 - 100 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 2-cloro-4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina (413 mg, 1,23 mmol, 96 %) como un sólido.
20 $^1\text{H NMR}$ (CHCl_3-d) δ ppm 1,49 - 1,64 (m, 1 H) 1,64 - 2,27 (m, 3 H) 2,62 - 2,99 (m, 2 H) 3,06 - 3,24 (m, 1 H) 3,63 (m, 1 H) 4,79 - 4,82 (m, 1 H) 6,97 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,50 (m, 5 H) 8,37 - 8,65 (m, 1 H)
MS ES⁺: 335

25 **Ejemplo 30**

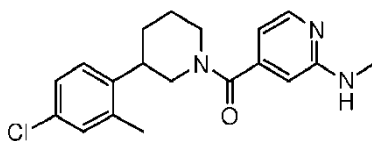
4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)-2-(propan-2-il)piridina



30 Se agregó cloruro de isopropilmagnesio (0,403 mL, 0,805 mmol) por goteo a una solución de 2-cloro-4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina (0,15 g, 0,447 mmol) (intermedio 1a12) y tris((Z)-4-oxopent-2-en-2-il)oxi)hierro (7,90 mg, 0,022 mmol) en THF (4,47 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, se diluyó con EtOAc y se inactivó cuidadosamente con algunas gotas de cloruro de hidrógeno 2 M. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado (1 x 5 mL), salmuera saturada (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)-2-(propan-2-il)piridina (8 mg, 0,022 mmol, 5 % de rendimiento) como una goma incolora.
35 $^1\text{H NMR}$ (CHCl_3-d) δ ppm 1,23 - 1,45 (m, 6 H) 1,51-1,63 (m, 2 H) 1,69 - 1,85 (m, 2 H) 2,13-2,15 (m, 1 H) 2,70 - 2,94 (m, 1 H) 2,94 - 3,24 (m, 2 H) 3,60-3,76 (m, 1 H) 4,77-4,88 (m, 1 H) 6,97 - 7,15 (m, 2 H) 7,18 - 7,39 (m, 4 H) 8,58 - 8,73 (m, 1 H)
40 MS ES⁺: 343

45 **Ejemplo 31**

4-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N-metilpiridin-2-amina



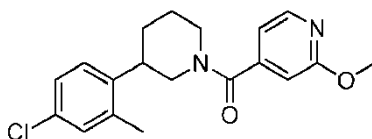
Se preparó como se describió para 4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N-metilpiridin-2-amina (ejemplo 27) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 2-(metilamino)isonicotínico. Se purificó el producto de reacción mediante cromatografía en columna sobre sílice básica (sistema de disolvente: 10-100 % de acetato de etilo/petróleo).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DCM-}d_2$) δ ppm 1,57-1,62 (m, 1 H) 1,74 - 2,05 (m, 3 H) 2,18 - 2,44 (m, 3 H) 2,63 - 3,14 (m, 7 H) 3,58 - 3,89 (m, 1 H) 4,61 - 4,83 (m, 1 H) 6,29 - 6,60 (m, 1 H) 7,05 - 7,29 (m, 3 H) 8,04 - 8,18 (m, 1 H)

MS ES^+ : 344

Ejemplo 32

4-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)-2-metoxipiridina



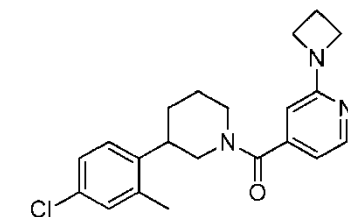
Se preparó como se describió para 4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N-metilpiridin-2-amina (ejemplo 27) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 2-metoxiisonicotínico. Se purificó el producto de reacción mediante cromatografía en columna sobre sílice básica (sistema de disolvente: 10-100 % de acetato de etilo/petróleo).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DCM-}d_2$) δ ppm 1,59-1,65 (m, 1 H) 1,71 - 2,04 (m, 3 H) 2,17 - 2,44 (m, 3 H) 2,66 - 3,18 (m, 3 H) 3,57 - 3,79 (m, 1 H) 3,96-4,00 (m, 3 H) 4,64 - 4,82 (m, 1 H) 6,69 - 6,95 (m, 2 H) 7,08 - 7,25 (m, 3 H) 8,16-8,29 (m, 1 H)

MS ES^+ : 345

Ejemplo 33

2-(azetidín-1-il)-4-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina



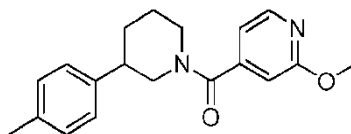
Se preparó como se describió para 2-(azetidín-1-il)-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina (ejemplo 21) a partir de 4-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)-2-fluoropiridina (intermedio 1a13).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH-}d_4$) δ ppm 1,59 - 2,07 (m, 4 H) 2,35 - 2,56 (m, 3 H) 2,78 - 3,27 (m, 3 H) 3,43 - 3,61 (m, 1 H) 3,72 - 3,79 (m, 2 H) 4,07 - 4,15 (m, 4 H) 4,56 - 4,74 (m, 1 H) 6,30 - 6,42 (m, 1 H) 6,58 - 6,65 (m, 1 H) 7,10 - 7,35 (m, 3 H) 8,01 - 8,12 (m, 1 H)

MS ES^+ : 370

Ejemplo 34

2-metoxi-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina

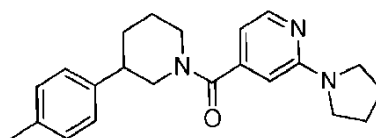


Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-metilfenil)piperidina y ácido 2-metoxiisonicotínico.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,68 - 1,99 (m, 3 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 2,28 - 2,40 (m, 3 H) 2,59 - 2,87 (m, 2 H) 2,99 - 3,11 (m, 1 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 3,90 - 4,02 (m, 3 H) 4,75 - 4,87 (m, 1 H) 6,70 - 6,80 (m, 1 H) 6,84 - 6,93 (m, 1 H) 6,97 - 7,06 (m, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 3 H) 8,17 - 8,29 (m, 1 H)
MS ES⁺: 311

10 **Ejemplo 35**

4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-2-(pirrolidin-1-yl)piridina

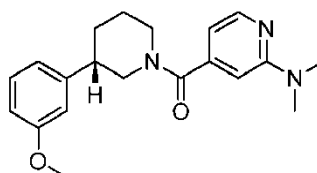


- 15 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-metilfenil)piperidina y ácido 2-(pirrolidin-1-yl)isonicotínico. Se purificó el producto de reacción mediante cromatografía en columna sobre sílice (sistema de disolvente: 0-80 % de acetato de etilo/petróleo).

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,67 - 1,83 (m, 2 H) 1,91 - 2,15 (m, 6 H) 2,29 - 2,39 (m, 3 H) 2,61 - 2,84 (m, 2 H) 2,96 - 3,09 (m, 1 H) 3,41 - 3,53 (m, 4 H) 3,74 - 3,85 (m, 1 H) 4,77 - 4,87 (m, 1 H) 6,29 - 6,39 (m, 1 H) 6,45 - 6,52 (m, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 8,14 - 8,25 (m, 1 H)
MS ES⁺: 350

25 **Ejemplo 36**

4-[[3-(3-metoxifenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridin-2-amina

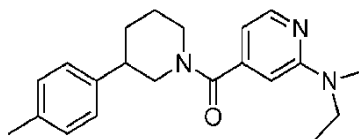


- 30 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y (S)-3-(3-metoxifenil)piperidina. Se purificó el producto de reacción mediante cromatografía en columna sobre sílice (sistema de disolvente: 0-100% de acetato de etilo/petróleo).

- 35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,69 - 2,00 (m, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,63 - 2,87 (m, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 7 H) 3,74 - 3,88 (m, 4 H) 4,76 - 4,88 (m, 1 H) 6,46 - 6,56 (m, 2 H) 6,63 - 6,93 (m, 3 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 8,16 - 8,26 (m, 1 H)
MS ES⁺: 340

40 **Ejemplo 37**

N-etil-N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-yl]carbonyl]piridin-2-amina



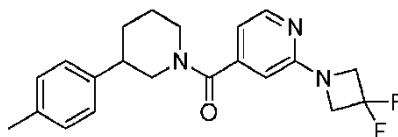
Se agregó N-metiletanamina (0,030 g, 0,503 mmol) a una solución de 2-fluoro-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina (0,050 g, 0,168 mmol) (intermedio 1a8) en THF (1 mL) y se calentó a 85 °C en un tubo sellado durante 48 horas. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar N-etil-N-metil-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridin-2-amina (39 mg, 0,168 mmol, 65 %).

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,10 - 1,23 (m, 3 H) 1,68 - 1,98 (m, 3 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 2,29 - 2,40 (m, 3 H) 2,60 - 2,84 (m, 2 H) 2,95 - 3,10 (m, 4 H) 3,54 - 3,66 (m, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,76 - 4,88 (m, 1 H) 6,41 - 6,53 (m, 2 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 8,14 - 8,23 (m, 1 H)

MS ES⁺: 338

Ejemplo 38

2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina



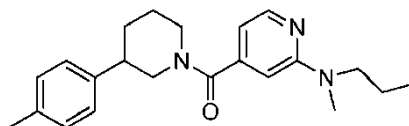
Se preparó como se describió para N-etil-N-metil-4-1[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl]piridin-2-amina (ejemplo 37) a partir de 2-fluoro-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina (intermedio 1a8) y 3,3-difluoroazetidina.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,68 - 2,01 (m, 3 H) 2,07 - 2,17 (m, 1 H) 2,30 - 2,40 (m, 3 H) 2,59 - 2,86 (m, 2 H) 2,97 - 3,13 (m, 1 H) 3,66 - 3,78 (m, 1 H) 4,30 - 4,47 (m, 4 H) 4,74 - 4,86 (m, 1 H) 6,35 - 6,45 (m, 1 H) 6,67 - 6,74 (m, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 3 H) 8,18 - 8,30 (m, 1 H)

MS ES⁺: 372

Ejemplo 39

N-metil-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N-propilpiridin-2-amina



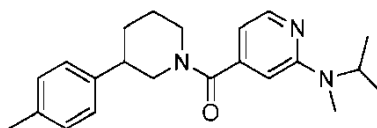
Se preparó como se describió para N-etil-N-metil-4-1[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl]piridin-2-amina (ejemplo 37) a partir de 2-fluoro-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)piridina (intermedio 1a8) y N-metilpropan-1-amina.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0,88 - 1,02 (m, 3 H) 1,58 - 1,84 (m, 4 H) 1,89 - 2,00 (m, 1 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H) 2,27 - 2,40 (m, 3 H) 2,60 - 2,87 (m, 2 H) 2,95 - 3,13 (m, 4 H) 3,42 - 3,55 (m, 2 H) 3,72 - 3,84 (m, 1 H) 4,75 - 4,88 (m, 1 H) 6,40 - 6,52 (m, 2 H) 6,97 - 7,06 (m, 1 H) 7,07 - 7,23 (m, 3 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H)

MS ES⁺: 352

Ejemplo 40

N-metil-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N-(propan-2-il)piridin-2-amina



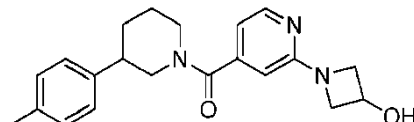
Se preparó como se describió para N-etil-N-metil-4-1[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl]piridin-2-amina (ejemplo

37) a partir de 2-fluoro-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina (intermedio 1a8) y N-metilpropan-2-amina.
¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,12 - 1,25 (m, 6 H) 1,61 - 2,00 (m, 3 H) 2,05 - 2,17 (m, 1 H) 2,27 - 2,40 (m, 3 H) 2,61 - 2,91 (m, 5 H) 2,94 - 3,11 (m, 1 H) 3,74 - 3,86 (m, 1 H) 4,73 - 4,98 (m, 2 H) 6,41 - 6,55 (m, 2 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,07 - 7,23 (m, 3 H) 8,13 - 8,25 (m, 1 H)

MS ES⁺: 352

Ejemplo 41

1-(4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-il)azetidín-3-ol



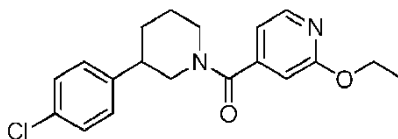
Se preparó como se describió para N-etil-N-metil-4-1[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina (ejemplo 37) a partir de 2-fluoro-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina (intermedio 1a8) y azetidín-3-ol.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,65 - 2,00 (m, 2 H) 2,06 - 2,15 (m, 1 H) 2,19 - 2,29 (m, 1 H) 2,29 - 2,40 (m, 3 H) 2,59 - 2,85 (m, 2 H) 2,96 - 3,10 (m, 1 H) 3,69 - 3,80 (m, 1 H) 3,84 - 3,96 (m, 2 H) 4,26 - 4,39 (m, 2 H) 4,74 - 4,88 (m, 2 H) 6,25 - 6,35 (m, 1 H) 6,54 - 6,64 (m, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,07 - 7,22 (m, 3 H) 8,13 - 8,25 (m, 1 H)

MS ES⁺: 352

Ejemplo 42

4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etoxipiridina



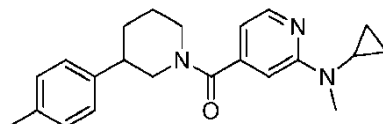
Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de 3-(4-clorofenil)piperidina y ácido 2-etoxiisonicotínico. Se purificó la mezcla de reacción bruta mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100% de acetato de etilo/petróleo, para proporcionar 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etoxipiridina (66 mg, 0,172 mmol, 67 % de rendimiento) como una goma incolora.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,34 - 1,48 (m, 3 H) 1,66 - 1,86 (m, 2 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,04 - 2,18 (m, 1 H) 2,59 - 2,90 (m, 2 H) 2,95 - 3,14 (m, 1 H) 3,65 - 3,78 (m, 1 H) 4,31 - 4,47 (m, 2 H) 4,72 - 4,88 (m, 1 H) 6,66 - 6,76 (m, 1 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 7,17 - 7,39 (m, 3 H) 8,14 - 8,28 (m, 1 H)

MS ES⁺: 345

Ejemplo 43

N-ciclopropil-N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina

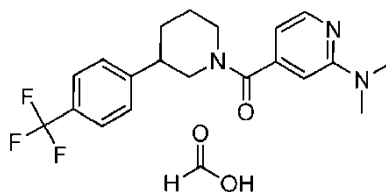


Se preparó como se describió para N-etil-N-metil-4-1[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina (ejemplo 37) a partir de 2-fluoro-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina (intermedio 1a8) y N-metilciclopropanamina.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 0,62 - 0,74 (m, 2 H) 0,85 - 0,95 (m, 2 H) 1,58 - 1,98 (m, 3 H) 2,07 - 2,17 (m, 1 H) 2,30 - 2,40 (m, 3 H) 2,48 - 2,60 (m, 1 H) 2,63 - 2,87 (m, 2 H) 2,95-3,10(m, 1 H) 3,12 - 3,24 (m, 3 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 4,77 - 4,88 (m, 1 H) 6,54 - 6,63 (m, 1 H) 6,91 - 7,05 (m, 2 H) 7,06 - 7,23 (m, 3 H) 8,17 - 8,29 (m, 1 H)

MS ES⁺: 350

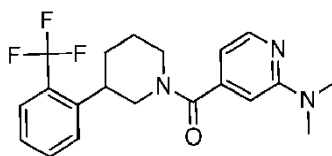
Ejemplo 44

Formiato de N,N-dimetil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina

5 Se agregó una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en EtOAc, 0,96 g, 0,89 mL, 1,50 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina (0,19 g, 0,75 mmol) (intermedio 1a14) trietilamina (0,23 g, 0,31 mL, 2,23 mmol) y ácido 2-dimetilaminoisonicotínico (0,15 g, 0,90 mmol) en DCM (3 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla resultante con HPLC de fase inversa utilizando acetonitrilo/agua y amortiguador de ácido fórmico. Esto proporcionó el compuesto del título (98,0 mg, 31 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 - 2,01 (m, 4 H) 2,67 - 2,9 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 3,05 - 3,55 (m, 3 H) 4,49-4,55 (m, 1 H) 6,51-6,56 (m, 2 H) 7,41 - 7,72 (m, 4 H) 8,09- 8,15 (m, 2 H)
MS ES⁺: 378

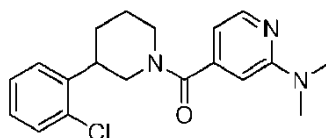
15

Ejemplo 45**N,N-dimetil-4-({3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina**

20

25 Se agregó una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en EtOAc, 0,96 g, 0,89 mL, 1,50 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina (0,19 g, 0,75 mmol) (intermedio 1a15) trietilamina (0,23 g, 0,31 mL, 2,23 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (0,15 g, 0,90 mmol) en DCM (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 mL) y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó la mezcla resultante con HPLC de fase inversa utilizando acetonitrilo/agua y amortiguador de ácido fórmico. Esto proporcionó el compuesto del título (52,0 mg, 16 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

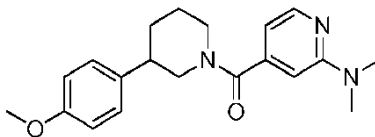
30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 - 1,88 (m, 4 H) 2,85 - 3,65 (m, 4 H) 2,95 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 4,45-4,57 (m, 1 H) 6,37-6,54 (m, 2 H) 7,36 - 7,75 (m, 4 H) 8,02- 8,12 (m, 2 H)
MS ES⁺: 378

Ejemplo 46**4-({3-(2-clorofenil)piperidin-1-il}carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina**

40 Se preparó como se describió para 4-({3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il}carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-(2-clorofenil)piperidina (intermedio 1a16).

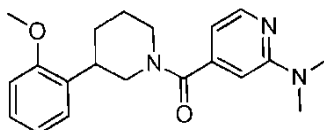
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,33 - 2,20 (m, 6 H) 2,69 - 3,41 (m, 7 H) 3,76-3,80 (m, 1 H) 4,67 - 4,89 (m, 1 H) 6,56 (s, 2 H) 7,12 - 7,51 (m, 4 H) 8,08 - 8,26 (m, 1 H)
MS ES⁺: 344

Ejemplo 47

4-[[3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina

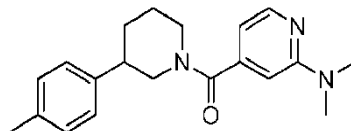
5 A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (106 mg, 0,523 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó 3-(4-metoxifenil)piperidina (intermedio 1a17 - como una base libre) (100 mg, 0,523 mmol), trietilamina (0,146 mL, 1,046 mmol) y anhídrido propilfosfónico (0,616 mL, 1,046 mmol). Después de 2 horas, se inactivó la reacción mediante agregado de NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL), diluido en acetato de etilo (15 mL) y lavado con agua (2 x 5 mL), después salmuera (5 mL). Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 4-[[3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (90,2 mg, 0,252 mmol, 48 % de rendimiento) como un sólido.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 - 1,95 (m, 4 H) 2,63 - 2,82 (m, 2 H) 2,97 - 3,08 (m, 7 H) 3,38 - 3,58 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 3 H) 4,42 - 4,57 (m, 1 H) 6,46 - 6,58 (m, 2 H) 6,77 - 6,97 (m, 2 H) 7,01 - 7,12 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 8,07 - 8,17 (m, 1 H) MS ES⁺: 340

Ejemplo 48**4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina**

20 A una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (0,1 g, 0,493 mmol) y clorhidrato de 3-(2-metoxifenil)piperidina (intermedio 1a18) (0,112 g, 0,493 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó trietilamina (0,206 ml, 1,480 mmol) y después anhídrido propilfosfónico (0,727 ml, 1,234 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (ac.) (2x10 ml) y después salmuera (10 ml). Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar 4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (10,6 mg, 0,031 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido.

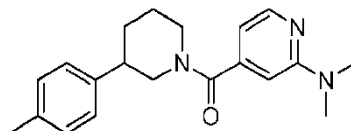
25 ¹H NMR (400 MHz, MeCN-*d*₃) δ ppm 1,51 - 1,91 (m, 4 H) 2,69 - 2,93 (m, 2 H) 3,02 - 3,09 (m, 7 H) 3,56 - 3,87 (m, 4 H) 4,55 - 4,65 (m, 1 H) 6,44 - 6,54 (m, 2 H) 6,80 - 7,02 (m, 2 H) 7,11 - 7,30 (m, 2 H) 8,08-8,16 (m, 1 H) MS ES⁺: 340

Ejemplo 49**N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina**

40 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-(4-metilfenil)piperidina. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice básica, eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina (9 mg, 59 %) como un sólido.

45 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ ppm 1,54 - 2,12 (m, 4 H) 2,23 - 2,38 (m, 3 H) 2,68 - 2,96 (m, 2 H) 3,04 - 3,23 (m, 7 H) 3,60 - 3,76 (m, 1 H) 4,59 - 4,72 (m, 1 H) 6,52 - 6,65 (m, 2 H) 6,99 - 7,11 (m, 2 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 8,09 - 8,19 (m, 1 H) MS ES⁺: 324

Ejemplos 50 y 51

N,N-dimetil-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)piridin-2-amina (enantiómeros)

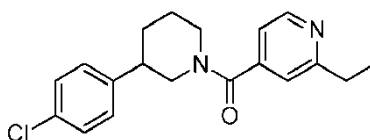
5 Se separó N,N-dimetil-4-([3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)piridin-2-amina racémica (ejemplo 49, 20 mg, 0,062 mmol) mediante cromatografía líquida quiral usando una columna Chiralpak AD y EtOH al 10 % en heptano (isocrático) como disolvente para dar el enantiómero 1 (Rt = 15,8 min) y el enantiómero 2 (Rt = 18,1 min).

Ejemplo 50 (enantiómero 1):

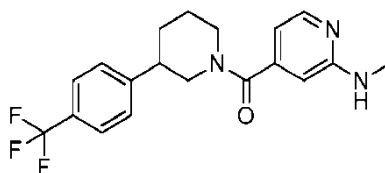
MS ES⁺: 324
SFC quiral (Jasco) Chiralpak AD-H (4,6 x 100 mm, 5 µm Daicel); 100 mbar CO₂ con EtOH al 16 %; 40 °C; Rt = 6,27 min.

Ejemplo 51 (enantiómero 2):

MS ES⁺: 324
SFC quiral (Jasco) Chiralpak AD-H (4,6 x 100 mm, 5 µm Daicel); 100 mbar CO₂ con EtOH al 16 %; 40 °C; Rt = 7,23 min.

Ejemplo 52**4-([3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil)-2-etilpiridina**

25 Se preparó como se describió para 4-([3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de ácido 2-etilisonicotínico y 3-(4-clorofenil)piperidina.
30 ¹H NMR (DCM-d₂) δ ppm 1,26 - 1,43 (m, 3 H) 1,53 - 2,15 (m, 4 H) 2,61 - 3,13 (m, 5 H) 3,55 - 3,70 (m, 1 H) 4,68 - 4,70 (m, 1 H) 7,06 - 7,41 (m, 6 H) 8,55 - 8,65 (m, 1 H)
MS ES⁺: 329

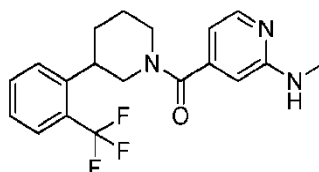
Ejemplo 53**N-metil-4-([3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)piridin-2-amina**

40 Una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 0,760 mL), hemihidrato de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico (50 mg, 0,253 mmol) y trietilamina (0,106 mL, 0,759 mmol) en DCM (2 mL) se agregó a clorhidrato de 3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a14) (0,067 g, 0,253 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 23 horas, después se inactivó mediante el agregado de NaHCO₃ saturado (ac.) (5 mL) con agitación vigorosa durante 15 min. Se diluyó la reacción en DCM (5 mL) y se separaron las fases. Se extrajo la capa acuosa con DCM (5 mL). Se redujeron los orgánicos combinados al vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa (ACN/agua + ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar N-metil-4-([3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)piridin-2-amina (10 mg, 0,253 mmol, 11 %) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,48 - 2,23 (m, 4 H) 2,66 - 3,17 (m, 6 H) 3,68 - 3,89 (m, 1 H) 4,68 - 4,91 (m, 1 H) 5,15 (br. s, 1 H) 6,28 - 6,62 (m, 2 H) 7,16 - 7,28 (m, 1 H) 7,34 - 7,70 (m, 3 H) 8,00 - 8,21 (m, 1 H)
MS ES⁺: 364

5 **Ejemplo 54**

N-metil-4-({3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina

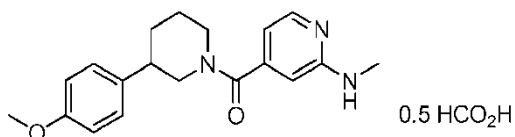


10 Se preparó como se describió para N-metil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de hemihidrato de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a15).

15 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,65 - 2,17 (m, 4 H) 2,68 - 3,26 (m, 6 H) 3,64 - 3,89 (m, 1 H) 4,74 - 4,94 (m, 1 H) 5,15 (br. s, 1 H) 6,28 - 6,65 (m, 2 H) 7,30 - 7,78 (m, 4 H) 7,94 - 8,20 (m, 1 H)
MS ES⁺: 364

Ejemplo 55

20 **Hemiformiato de 4-({3-[4-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridin-2-amina**

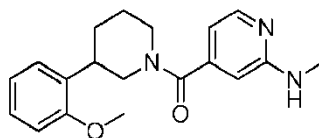


25 Se preparó como se describió para N-metil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de hemihidrato de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)piperidina (intermedio 1a17), con la diferencia de que se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa (ACN/agua + ácido fórmico al 0,1 %) para dar la sal hemiformiato.

30 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,63 - 2,23 (m, 4 H) 2,69 - 3,13 (m, 6 H) 3,61 - 3,89 (m, 4 H) 4,67 - 4,88 (m, 1 H) 5,70 (br. s, 1 H) 6,31 - 6,63 (m, 2 H) 6,75 - 6,94 (m, 2 H) 6,97 - 7,10 (m, 1 H) 7,14 - 7,26 (m, 1 H) 7,95 - 8,16 (m, 1 H) 8,35 (s, 0.5H, hemiformiato)
MS ES⁺: 326

Ejemplo 56

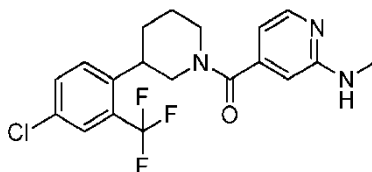
35 **4-({3-[2-(metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridin-2-amina**



40 Se preparó como se describió para N-metil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de hemihidrato de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-(2-metoxifenil)piperidina (intermedio 1a18).

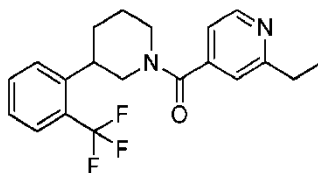
45 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,51 - 2,16 (m, 4 H) 2,68 - 3,33 (m, 6 H) 3,58 - 3,98 (m, 4 H) 4,66 - 4,89 (m, 1 H) 5,30 (br. s, 1 H) 6,34 - 6,49 (m, 1 H) 6,53 - 6,67 (m, 1 H) 6,72 - 7,02 (m, 2 H) 7,07 - 7,27 (m, 2 H) 7,96 - 8,18 (m, 1 H)
MS ES⁺: 326

Ejemplo 57

4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridin-2-amina**Clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (50 mg, 0,167 mmol)**

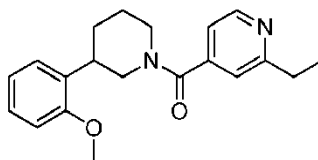
5 (intermedio 1a6) se disolvió en DCM (5 mL) a temperatura ambiente y se le agregó ácido 2-(metilamino)isonicotínico, cloruro de hidrógeno (47,1 mg, 0,250 mmol), seguido de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso de solución en acetato de etilo) (0,106 mL, 0,167 mmol) y trietilamina (0,023 mL, 0,167 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se le agregó agua a la mezcla de reacción que se agitó vigorosamente durante 30 minutos antes de separar las fases usando un cartucho separador de fases. Se concentraron los orgánicos al vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridin-2-amina (35 mg, 0,09 mmol, 53 % de rendimiento).

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 (br. s., 1 H) 1,65 - 1,97 (m, 3 H) 2,62 - 3,30 (m, 6 H) 3,38 - 3,65 (m, 1 H) 4,36 - 4,58 (m, 1 H) 6,19 - 6,72 (m, 3 H) 7,60 - 8,12 (m, 4 H)
MS ES⁺: 398

Ejemplo 58**2-etil-4-({3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridina**

25 Se preparó como se describió para N-metil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de ácido 2-etilisonicotínico y clorhidrato de 3-[2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a15).

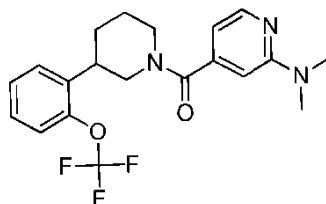
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,01 - 1,34 (m, 3 H) 1,48 - 2,00 (m, 4 H) 2,61 - 3,07 (m, 4 H) 3,18 - 3,51 (m, 2 H) 4,43 - 4,64 (m, 1 H) 6,96 - 7,85 (m, 6 H) 8,37 - 8,62 (m, 1 H)
MS ES⁺: 363

Ejemplo 59**2-etil-4-({3-[2-(metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil)piridina**

35 Se preparó como se describió para N-metil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de ácido 2-etilisonicotínico y clorhidrato de 3-(2-metoxifenil)piperidina (la sal clorhidrato del intermedio 1a18).

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 - 1,35 (m, 3 H) 1,45 - 1,98 (m, 4 H) 2,68 - 3,89 (m, 9 H) 4,37 - 4,64 (m, 1 H) 6,78 - 7,33 (m, 6 H) 8,57 (d, *J*=5,05 Hz, 1 H)
MS ES⁺: 325

Ejemplo 60**N,N-dimetil-4-({3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina**



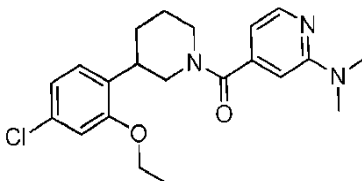
5 Una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (50 % en EtOAc, 10,6 mL, 1,06 mmol) se agregó a una solución de clorhidrato de 3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidina (0,150 g, 0,532 mmol) (intermedio 1a19), trietilamina (0,148 mL, 1,06 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (0,106g, 0,639 mmol) en DCM (3 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se dividió la mezcla entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las fases y se extrajo la capa acuosa con DCM (3 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar N,N-dimetil-4-([3-[2-(trifluorometoxi)fenil]piperidin-1-il]carbonyl)piridin-2-amina (55 mg, 0,140 mmol, 26 %) como un aceite incoloro.

10 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,10 - 2,00 (m, 4 H) 2,6 - 3,2 (m, 9 H) 3,5 - 3,7 (m, 1 H) 4,6 - 4,8 (m, 1 H) 6,44 - 6,59 (m, 2 H) 7,2 - 7,4 (m, 4 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H)

15 MS ES⁺: 394

Ejemplo 61

4-([3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N,N-dimetilpiridin-2-amina



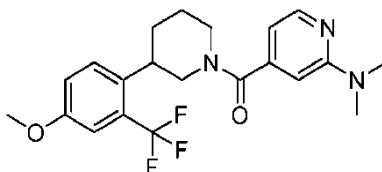
20 Una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (50 % en EtOAc, 10,6 mL, 1,06 mmol) se agregó a una solución de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidina (0,150 g, 0,626 mmol) (intermedio 1a20), trietilamina (0,17 mL, 1,25 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (0,125g, 0,751 mmol) en DCM (3 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se dividió la mezcla entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 4-([3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (0,069 g, 0,178 mmol, 29 %).

25 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,15 - 1,97 (m, 6 H) 2,89 - 3,13 (m, 12 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 4,68 - 4,75 (m, 1 H) 6,19 - 6,51 (m, 2 H) 6,93 - 7,19 (m, 3 H) 8,09 - 8,17 (m, 1 H)

30 MS ES⁺: 388

Ejemplo 62

4-([3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonyl)-N,N-dimetilpiridin-2-amina



40 Se preparó como se describió para N-metil-4-([3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonyl)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a21).

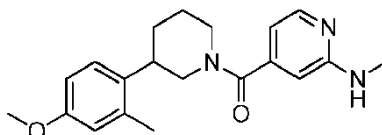
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 - 1,95 (m, 4 H) 2,72 - 3,62 (m, 10 H) 3,70 - 3,90 (m, 3 H) 4,39 - 4,61 (m, 1

H) 6,32 - 6,64 (m, 2 H) 7,01 - 7,30 (m, 2 H) 7,47 - 7,73 (m, 1 H) 7,98 - 8,19 (m, 1 H)
MS ES⁺: 408

Ejemplo 63

5

4-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina

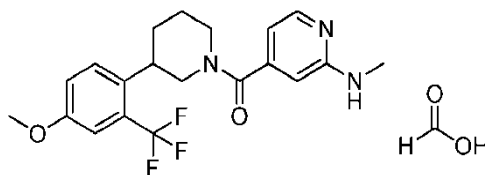


10 Se preparó como se describió para N-metil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de 3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a22) y clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico.
¹H NMR (400 MHz, MeCN-*d*₃) δ ppm 1,40 - 2,03 (m, 4 H) 2,05 - 2,25 (m, 3 H) 2,57 - 3,16 (m, 6 H) 3,36 - 3,86 (m, 4 H) 4,45 - 4,73 (m, 1 H) 5,14 - 5,36 (m, 1 H) 6,25 - 6,60 (m, 2 H) 6,64 - 6,87 (m, 2 H) 7,00 - 7,30 (m, 1 H) 7,91 - 8,17 (m, 1 H)
 15 MS ES⁺: 340

Ejemplo 64

20

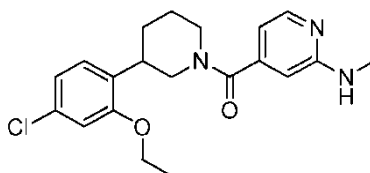
Formiato de 4-({3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridin-2-amina



25 Se preparó como se describió para N-metil-4-({3-[4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridin-2-amina (ejemplo 53) a partir de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a21). Se purificó el producto de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoniaco al 0,1 %). Se repitió una segunda vez, pero usando en su lugar como eluyente acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar formiato de 4-({3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridin-2-amina (12,3 mg, 0,028 mmol, 9,63 % de rendimiento) como un sólido.
 30 ¹H NMR (400 MHz, MeCN-*d*₃) δ ppm 1,42 - 2,11 (m, 4 H) 2,88 (br. s., 3 H) 2,95 - 3,20 (m, 2 H) 3,31 (s, 1 H) 3,43 - 3,71 (m, 1 H) 3,73 - 3,95 (m, 3 H) 4,44 - 4,73 (m, 1 H) 5,50 (br. s, 1H) 6,29 - 6,62 (m, 2 H) 7,03 - 7,32 (m, 2 H) 7,33 - 7,63 (m, 1 H) 7,90 - 8,20 (m, 1 H) 8,13 (s, 1 H, formiato)
 MS ES⁺: 394

Ejemplo 65

4-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina



40

A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico (63,2 mg, 0,320 mmol), clorhidrato de 3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidina (80 mg, 0,291 mmol) (intermedio 1a20) y trietilamina (0,081 mL, 0,582 mmol) en DCM (4 mL) se le agregó anhídrido propilfosfónico (0,257 mL, 0,436 mmol). En un matraz separado, se incubó clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico adicional (57,5 mg, 0,291 mmol) en DCM (0,5 mL) con trietilamina (0,040 mL, 0,291 mmol, 1 eq.) y anhídrido propilfosfónico (0,257 mL, 0,436 mmol, 1,5 eq.). Después de 10 minutos, se agregó la solución a la mezcla de reacción. Se agregaron más clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico (57 mg,

45

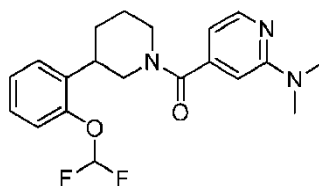
0,29 mmol, 1 eq.) y EDC (55,7 mg, 0,291 mmol). Después de 17 horas, se inactivó la reacción con NaHCO_3 saturado (ac.) (2 mL), después se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 5 mL). Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para dar 4-([3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridin-2-amina (10 mg, 0,025 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeCN}-d_3$) δ ppm 1,13 - 2,02 (m, 7 H) 2,65 - 3,35 (m, 6 H) 3,56 - 3,78 (m, 1 H) 3,84 - 4,17 (m, 2 H) 4,43 - 4,70 (m, 1 H) 5,16 - 5,40 (m, 1 H) 6,26 - 6,58 (m, 2 H) 6,79 - 7,07 (m, 2 H) 7,10 - 7,33 (m, 1 H) 8,01-8,12 (m, 1 H)

MS ES^+ : 374

Ejemplo 66

4-([3-[2-(difluorometoxi)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina



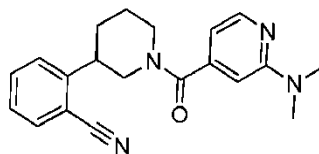
Una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (50 % en EtOAc, 0,67 mL, 1,13 mmol) se agregó a una solución de clorhidrato de 3-[2-(difluorometoxi)fenil]piperidina (0,150 g, 0,568 mmol) (intermedio 1a23), trietilamina (0,159 mL, 1,13 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (0,113g, 0,683 mmol) en DCM (3 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se dividió la mezcla entre DCM y NaHCO_3 acuoso saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar 4-([3-[2-(difluorometoxi)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina (58 mg, 0,140 mmol, 27 %) como una goma incolora.

^1H NMR (CHCl_3-d) δ ppm 1,59 - 2,02 (m, 4 H) 2,72 - 3,24 (m, 9 H) 3,61 - 3,71 (m, 1 H) 4,74 - 4,78 (m, 1 H) 6,56 - 6,64 (m, 3 H) 6,95 - 7,30 (m, 4 H), 8,16 (m, 1 H)

MS ES^+ : 376

Ejemplo 67

2-(1-([2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil)piperidin-3-il)benzonitrilo



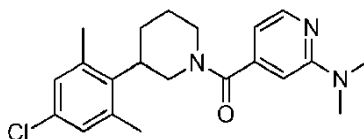
Una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (50 % en EtOAc, 0,32 mL, 0,556 mmol) se agregó a una solución de clorhidrato de 2-(piperidin-3-il)benzonitrilo (0,062g, 0,278 mmol) (intermedio 1a24), trietilamina (0,078 mL, 0,556 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (0,055g, 0,330 mmol) en DCM (2 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se dividió la mezcla entre DCM y NaHCO_3 acuoso saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1%) para proporcionar 2-(1-([2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil)piperidin-3-il)benzonitrilo (37 mg, 0,140 mmol, 40 %) como una espuma.

^1H NMR (CHCl_3-d) δ ppm 1,76 - 2,15 (m, 4 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 3,01 - 3,18 (m, 8 H) 3,6 - 3,8 (m, 1 H) 4,79 - 4,88 (m, 1 H) 6,5 - 6,7 (m, 2 H) 7,20 - 7,40 (m, 2 H) 7,57 - 7,59 (m, 2 H) 8,17 - 8,21 (m, 1 H)

MS ES^+ : 335

Ejemplo 68

4-([3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina

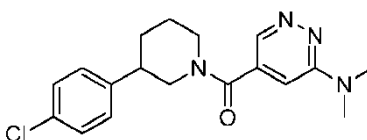


5 Una solución de anhídrido cíclico de ácido 1-propilfosfónico (50 % en EtOAc, 0,34 mL, 0,580 mmol) se agregó a una solución de clorhidrato de 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)piperidina (0,065g, 0,291 mmol) (intermedio 1a25), trietilamina (0,058 mL, 0,580 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (0,058g, 0,349 mmol) en DCM (2 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se dividió la mezcla entre DCM y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar 4-[[3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (32 mg, 0,140 mmol, 28%) como una espuma.

10 ¹H NMR (CHCl₃-d) δ ppm 1,78 - 2,11 (m, 4 H), 2,14 (s, 6 H), 2,54 - 2,69 (m, 1 H), 3,18 (s, 6 H), 3,48 - 3,62 (m, 2 H), 4,53 - 4,71 (m, 2 H), 6,47 - 6,59 (m, 2 H), 6,80 - 6,87 (m, 2 H), 8,10 - 8,17 (m, 1 H).
MS ES⁺: 372

15 **Ejemplo 69**

5-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina

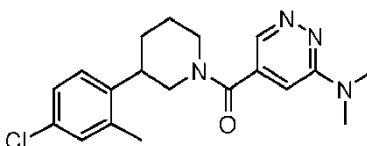


20 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de 3-(4-clorofenil)piperidina y ácido 6-(dimetilamino)piridazina-4-carboxílico (intermedio 1b1) en suspensión (DMF). Se realizó la purificación mediante cromatografía en columna de sílice (sistema de disolvente: 0-100 % de acetato de etilo/petróleo).

25 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,61 - 2,19 (m, 4 H) 2,69 - 2,89 (m, 1 H) 3,01 - 3,30 (m, 8 H) 3,63 - 3,77 (m, 1 H) 4,73 - 4,86 (m, 1 H) 6,73 - 6,84 (m, 1 H) 7,01 - 7,11 (m, 1 H) 7,19 - 7,39 (m, 3 H) 8,54 (s, 1 H)
MS ES⁺: 345

30 **Ejemplo 70**

5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina

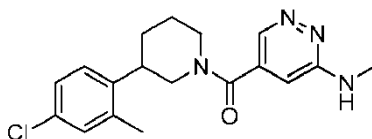


35 Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a5) y ácido 6-(dimetilamino)piridazina-4-carboxílico (intermedio 1b1). Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice básica (sistema de disolvente: 10-100 % de acetato de etilo/petróleo).

40 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,53 - 2,45 (m, 7 H) 2,63 - 3,14 (m, 2 H) 3,15 - 3,27 (m, 6 H) 3,31 - 3,77 (m, 1 H) 4,68 - 4,84 (m, 1 H) 6,68 - 6,86 (m, 1 H) 7,01 - 7,22 (m, 4 H) 8,48 - 8,57 (m, 1 H)
MS ES⁺: 358

45 **Ejemplo 71**

5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-yl]carbonyl]-N-metilpiridazin-3-amina

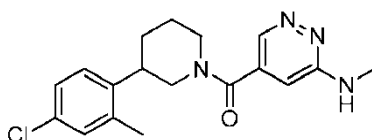


A una solución agitada de 3-cloro-5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridazina (0,055 g, 0,157 mmol) (intermedio 4) en butan-1-ol (3 mL) y N-metil-2-pirrolidinona (0,3 mL) se le agregó metilamina (2,0 M en THF) (0,314 mL, 0,628 mmol). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se selló y se irradió en un reactor de microondas a 100 °C durante 10 minutos. Se le agregó metilamina adicional (2,0 M en THF) (0,5 mL, 1 mmol) y se irradió la reacción en un reactor de microondas a 135 °C durante 140 minutos. Se le agregó metilamina adicional (2,0 M en THF) (0,5 mL, 1 mmol) y se irradió la reacción en un reactor de microondas a 135 °C durante otros 60 minutos. Se retiraron el disolvente y el exceso de amina al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina (35,4 mg, 0,103 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 - 1,97 (m, 4 H) 2,03 - 2,44 (m, 3 H) 2,62 - 2,98 (m, 5 H) 3,01 - 3,25 (m, 1 H) 3,25 - 3,54 (m, 1 H) 4,28 - 4,62 (m, 1 H) 6,66 - 6,83 (m, 1 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 - 7,39 (m, 3 H) 8,45 (m, 1 H) MS ES⁺: 345

Ejemplos 72 y 73

5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina (enantiómeros)



Se disolvió 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina racémica (ejemplo 71) hasta 25 mg/mL y se resolvió mediante HPLC quiral usando una columna Lux Amylose-2 21.2 x 250 mm 5 μm. El eluyente usado fue heptano/etanol en una proporción de 50/50 con TFA al 0,1 % agregado al diluyente. La velocidad de flujo fue de 21 mL/min. Se recogió el primer componente del producto en eluir y se le asignó «enantiómero 1» y se recogió el segundo componente del producto en eluir y se le asignó «enantiómero 2». Después se evaporaron las fracciones usando un evaporador giratorio y se secaron en un horno al vacío a 40 °C y 25 mbar durante 18 horas para dar enantiómeros de 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina como sales de trifluoroacetato. Se retiraron las bases de las muestras y se trituraron a partir de éter de petróleo (40-60) y éter dietílico para dar el enantiómero 1 y el enantiómero 2 de 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina como sólidos.

Ejemplo 72 - enantiómero 1

5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 - 1,97 (m, 4 H) 2,03 - 2,44 (m, 3 H) 2,62 - 2,98 (m, 5 H) 3,01 - 3,25 (m, 1 H) 3,25 - 3,54 (m, 1 H) 4,28 - 4,62 (m, 1 H) 6,66 - 6,83 (m, 1 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 - 7,39 (m, 3 H) 8,45 (m, 1 H) MS ES⁺: 345

HPLC quiral (columna Chiralpak AY, 100 x 4,6 mm; isocrático EtOH al 50 %/IPA al 50 % + TEA al 0,2 %; 1,0 mL/min; 10 °C) Rt = 2,8 min.

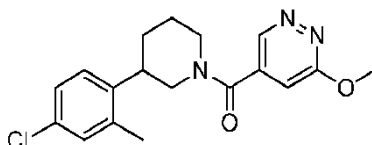
Ejemplo 73 - enantiómero 2

5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,47 - 1,97 (m, 4 H) 2,03 - 2,44 (m, 3 H) 2,62 - 2,98 (m, 5 H) 3,01 - 3,25 (m, 1 H) 3,25 - 3,54 (m, 1 H) 4,28 - 4,62 (m, 1 H) 6,66 - 6,83 (m, 1 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 7,10 - 7,39 (m, 3 H) 8,45 (m, 1 H) MS ES⁺: 345

HPLC quiral (columna Chiralpak AY, 100 x 4,6 mm; isocrático EtOH al 50 %/IPA al 50 % + TEA al 0,2 %; 1,0 mL/min; 10 °C) Rt = 4,2 min.

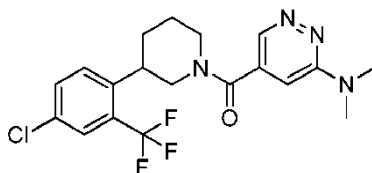
Ejemplo 74

5-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-3-metoxipiridazina

- 5 A una solución agitada de 3-cloro-5-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)piridazina (0,055 g, 0,157 mmol) (intermedio 4) en MeOH (2 mL) se le agregó metóxido de sodio (25 % en peso en MeOH) (0,144 mL, 0,628 mmol). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se selló y se irradió en un reactor de microondas a 100 °C durante 10 minutos. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (1 mL), se diluyó en acetato de etilo (20 mL) y se extrajo con cloruro de hidrógeno acuoso diluido (3 %, 3x10 mL). Se redujo la fase orgánica al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar el producto del título 5-([3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-3-metoxipiridazina (2,6 mg, 7,44 μmol, 5 % de rendimiento) como un sólido incoloro.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d) δ ppm 1,47 - 2,10 (m, 4 H) 2,12 - 2,50 (m, 3 H) 2,61 - 3,27 (m, 3 H) 3,42 - 3,76 (m, 1 H) 4,07 - 4,27 (m, 3 H) 4,66 - 4,90 (m, 1 H) 6,84 - 7,26 (m, 4 H) 8,73 - 9,04 (m, 1 H)
- 15 MS ES⁺: 346

Ejemplo 75**5-([3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina**

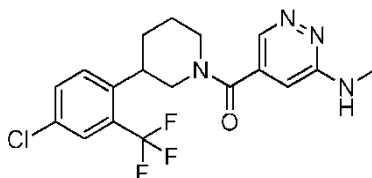
20



- A una solución agitada de 3-cloro-5-([3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)piridazina (0,060 g, 0,148 mmol) (intermedio 5) en butan-1-ol (3 mL) se le agregó dimetilamina (2,0 M en THF) (0,742 mL, 1,484 mmol). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se selló y se irradió en un reactor de microondas a 135 °C durante 45 minutos. Se retiraron el disolvente y el exceso de dimetilamina al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 5-([3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina (34,1 mg, 0,083 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido.
- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 - 1,96 (m, 4 H) 2,74 - 3,60 (m, 10 H) 4,40 - 4,65 (m, 1 H) 6,92 - 7,14 (m, 1 H) 7,55 - 7,88 (m, 3 H) 8,30 - 8,56 (m, 1 H)
- 30 MS ES⁺: 413

Ejemplo 76**5-([3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridazin-3-amina**

35

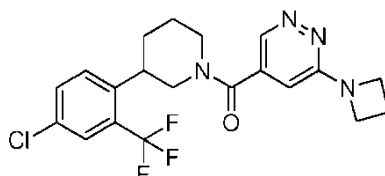


- 40 Se calentó una solución de 3-cloro-5-([3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)piridazina (0,18 g, 0,445 mmol) (intermedio 5) y metanamina (2 M en THF) (4 mL, 8,00 mmol) mediante irradiación por microondas a 120 °C durante 5,5 horas. Se concentró la suspensión al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %). Se liofilizó el producto para proporcionar 5-([3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridazin-3-amina (0,085 g, 0,213 mmol, 47,9 % de rendimiento) como un sólido.
- 45

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,48 - 1,96 (m, 4 H) 2,77 - 3,05 (m, 5 H) 3,13 - 3,61 (m, 2 H) 4,38 - 4,61 (m, 1 H) 6,64 - 6,82 (m, 1 H) 6,97 (br. s., 1 H) 7,63 - 7,86 (m, 3 H) 8,30 - 8,49 (m, 1 H)
MS ES $^+$: 399

5 **Ejemplo 77**

3-(azetidín-1-il)-5-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridazina

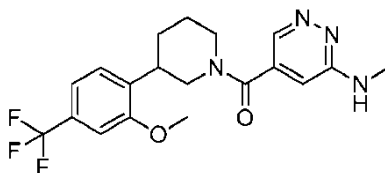


10 A una solución agitada de 3-cloro-5-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridazina (0,060 g, 0,148 mmol) (intermedio 5) en butan-1-ol (3 mL) se le agregó azetidina (0,100 mL, 1,484 mmol). Se purgó el recipiente de reacción con nitrógeno, se selló y se irradió en un reactor de microondas a 135 °C durante 45 minutos. Se concentró el producto bruto al vacío y después se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetoneitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 3-(azetidín-1-il)-5-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridazina (40,2 mg, 0,095 mmol, 63,7 % de rendimiento) como un sólido.
15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 - 1,99 (m, 4 H) 2,27 - 2,46 (m, 2 H) 2,76 - 3,05 (m, 2 H) 3,10 - 3,56 (m, 2 H) 3,87 - 4,17 (m, 4 H) 4,37 - 4,64 (m, 1 H) 6,64 - 6,84 (m, 1 H) 7,61 - 7,88 (m, 3 H) 8,35 - 8,59 (m, 1 H)
MS ES $^+$: 425

20

Ejemplo 78

5-({3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridazín-3-amina

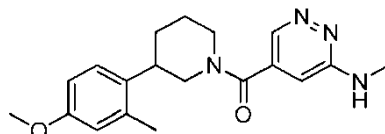


25 3-cloro-5-({3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)piridazina (79 mg, 0,198 mmol) (intermedio 6) se disolvió en THF (30 mL) y se trató con metanamina (solución 2 M en THF) (3 mL, 6,00 mmol). Esto se calentó a 130 °C en el microondas durante 24 horas en total. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice básica, eluyendo con 20-100 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 5-({3-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridazín-3-amina (35 mg, 0,089 mmol, 45 %).
30 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 1,62 - 1,88 (m, 2 H) 1,98 - 2,02 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 3,20 - 3,41 (m, 2 H) 3,40 (s, 3H) 3,66 - 3,82 (m, 2 H) 3,80 (s, 3H) 4,80 (br, 1 H) 6,81 - 6,83 (m, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 1 H) 7,35-7,40 (m, 1 H) 8,40 (m, 1 H)
35 MS ES $^+$: 395

Ejemplo 79

5-({3-[4-metoxi-2-metilfenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridazín-3-amina

40



A una solución agitada de 3-cloro-5-({3-[4-metoxi-2-metilfenil]piperidin-1-il}carbonil)piridazina (0,067 g, 0,194 mmol) (intermedio 7) en butan-1-ol (2 mL) y NMP (1 mL) se le agregó metilamina (2,0 M en THF) (1,453 mL, 2,91 mmol). Se purgó el recipiente con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 135 °C durante 30 minutos. Se diluyó la

45

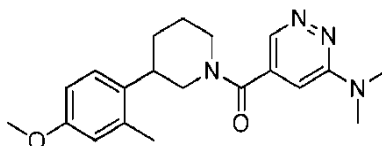
mezcla de reacción bruta con EtOAc (20 mL) y se lavó en primer lugar con agua (3 x 10 mL) y después con salmuera (10 mL), se secó (con qué) y después ¿se evaporó al vacío? Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 5-([3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridazin-3-amina (43,1 mg, 0,127 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,44 - 1,92 (m, 4 H) 1,98 - 2,38 (m, 3 H) 2,62 - 3,58 (m, 7 H) 3,62 - 3,81 (m, 3 H) 4,29 - 4,63 (m, 1 H) 6,56 - 7,27 (m, 5 H) 8,44 (d, $J=4,55$ Hz, 1 H)

MS ES $^+$: 341

10 Ejemplo 80

5-([3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina



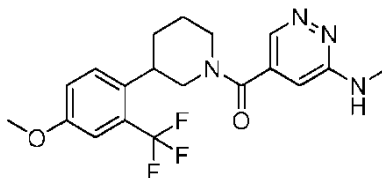
15 A una solución agitada de 3-cloro-5-([3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)piridazina (0,067 g, 0,194 mmol) (intermedio 7) en butan-1-ol (2 mL) se le agregó dimetilamina (2 M en THF) (1,453 mL, 2,91 mmol). Se purgó el recipiente con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 135 °C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla resultante al vacío, se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3x10 mL) y después con salmuera (10 mL). Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 5-([3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina (26,4 mg, 0,073 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido.

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 - 1,92 (m, 4 H) 1,96 - 2,41 (m, 3 H) 2,60 - 3,55 (m, 10 H) 3,58 - 3,80 (m, 3 H) 4,32 - 4,61 (m, 1 H) 6,57 - 6,83 (m, 2 H) 6,98 - 7,29 (m, 2 H) 8,50 (d, $J=8,34$ Hz, 1 H)

25 MS ES $^+$: 355

30 Ejemplo 81

5-([3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridazin-3-amina



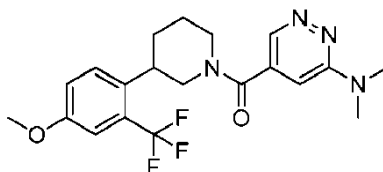
35 Una solución de 3-cloro-5-([3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil)piridazina (0,072 g, 0,180 mmol) (intermedio 8) y metilamina (2,0 M en THF) (1,351 mL, 2,70 mmol) en NMP (1 mL) y butan-1-ol (2 mL) se irradió en un tubo sellado en un microondas a 135 °C durante 150 minutos. Se concentró el producto bruto al vacío, se redisolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3x5 mL) y después salmuera (5 mL). Se concentró la fase orgánica al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 5-([3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil)-N-metilpiridazin-3-amina (36,4 mg, 0,092 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido.

40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 - 1,97 (m, 4 H) 2,73 - 2,99 (m, 5 H) 3,10 - 3,60 (m, 2 H) 3,70 - 3,90 (m, 3 H) 4,36 - 4,66 (m, 1 H) 6,54 - 6,83 (m, 1 H) 6,96 (br. s., 1 H) 7,05 - 7,32 (m, 2 H) 7,48 - 7,74 (m, 1 H) 8,23 - 8,52 (m, 1 H)

45 MS ES $^+$: 395

Ejemplo 82

5-([3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina

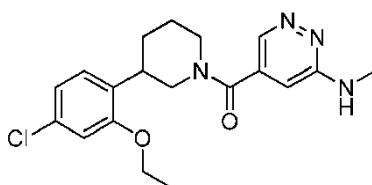


Una solución de 3-cloro-5-((3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonyl)piridazina (0,072 g, 0,180 mmol) (intermedio 8) y dimetilamina (2 M en THF) (1,351 mL, 2,70 mmol) en NMP (1 mL) y butan-1-ol (2 mL) se irradió en un tubo sellado en un microondas a 135 °C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla resultante al vacío, se redisolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (3x5 mL) y salmuera (5 mL). Se concentró la fase orgánica al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 5-((3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonyl)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina (36,6 mg, 0,090 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 - 2,00 (m, 4 H) 2,76 - 3,01 (m, 2 H) 3,03 - 3,19 (m, 6 H) 3,21 - 3,56 (m, 2 H) 3,68 - 3,89 (m, 3 H) 4,38 - 4,69 (m, 1 H) 6,89 - 7,34 (m, 3 H) 7,50 - 7,74 (m, 1 H) 8,31 - 8,56 (m, 1 H)
MS ES $^+$: 409

Ejemplo 83

5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl]-N-metilpiridazin-3-amina



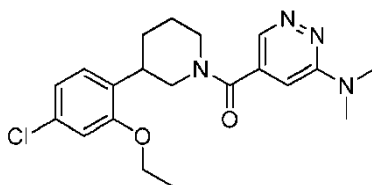
A una solución de 3-cloro-5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl]piridazina (0,050 g, 0,131 mmol) (intermedio 9) en butan-1-ol (2 mL) y NMP (1 mL) se le agregó metilamina (2,0 M en THF) (0,986 mL, 1,972 mmol). Se selló el recipiente y se irradió en el microondas a 135 °C durante 60 minutos. Se concentró la reacción al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl]-N-metilpiridazin-3-amina (36 mg, 0,096 mmol, 73,0 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 - 1,44 (m, 3 H) 1,47 - 1,96 (m, 4 H) 2,65 - 3,18 (m, 6 H) 3,44 - 3,63 (m, 1 H) 3,84 - 4,20 (m, 2 H) 4,51 (br. s., 1 H) 6,62 - 6,82 (m, 1 H) 6,89 - 7,10 (m, 3 H) 7,13 - 7,32 (m, 1 H) 8,32 - 8,49 (m, 1 H)

MS ES $^+$: 375

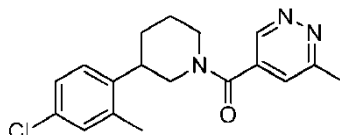
Ejemplo 84

5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina



A una solución de 3-cloro-5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl]piridazina (0,050 g, 0,131 mmol) (intermedio 9) en butan-1-ol (2 mL) y NMP (1 mL) se le agregó dimetilamina (2 M en THF) (0,986 mL, 1,972 mmol). Se selló el recipiente y se irradió en el microondas a 135 °C durante 90 minutos. Se concentró la mezcla resultante al vacío y después se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 5-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonyl]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina (40,5 mg, 0,104 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,04 - 1,46 (m, 3 H) 1,51 - 1,96 (m, 4 H) 2,70 - 2,86 (m, 1 H) 2,92 - 3,20 (m, 8 H) 3,40 - 3,58 (m, 1 H) 3,80 - 4,23 (m, 2 H) 4,52 (m, 1 H) 6,76 - 7,11 (m, 3 H) 7,15 - 7,36 (m, 1 H) 8,38 - 8,58 (m, 1 H)

MS ES⁺: 389**Ejemplo 85**5 **5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-3-metilpiridazina**

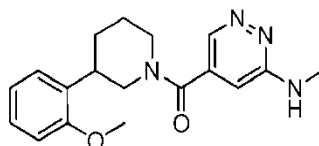
10 Una solución de 3-cloro-4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-6-metilpiridazina (0,1 g, 0,275 mmol) (intermedio 10) en MeOH (10 mL) se eluyó a través de un reactor de flujo de hidrógeno (Thales H-cube) equipado con un cartucho de catalizador de paladio sobre carbono al 5 % a 20 °C, 1,5 mL/min y presión atmosférica. Después de 90 min, se retiró el disolvente al vacío y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-3-metilpiridazina como un sólido incoloro.

15 ¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-*d*) δ ppm 1,44 - 2,53 (m, 7 H) 2,58 - 3,28 (m, 6 H) 3,33 - 3,78 (m, 1 H) 4,68 - 4,93 (m, 1 H) 6,94 - 7,45 (m, 4 H) 8,98 - 9,15 (m, 1 H)

MS ES⁺: 330**Ejemplo 86**

20

5-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina



25 Un tubo para microondas sellado que contenía 3-cloro-5-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]piridazina (7,2 mg, 0,022 mmol) (intermedio 11) y metilamina (2,0 M en THF) (0,271 mL, 0,543 mmol) disuelto en butan-1-ol (1 mL) y NMP (0,2 mL), se irradió en el microondas a 135 °C durante 150 minutos. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar 5-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina (3,3 mg, 10,11 μmol, 47 % de rendimiento) como un sólido.

30 ¹H NMR (400 MHz, MeCN-*d*₃) δ ppm 1,46 - 1,88 (m, 3 H) 2,07 - 2,26 (m, 1 H) 2,68 - 3,02 (m, 5 H) 3,03 - 3,26 (m, 1 H) 3,53 - 3,94 (m, 4 H) 4,48 - 4,69 (m, 1 H) 5,52 (br. s., 1 H) 6,54-6,74(m, 1H) 6,76 - 7,11 (m, 2 H) 7,14-7,38 (m, 2 H) 8,34 - 8,55 (m, 1 H)

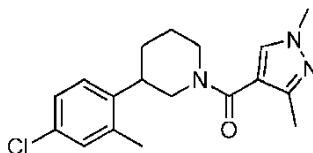
MS ES⁺: 325

35

Ejemplo 87

3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina

40



45 Una solución de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (50 mg, 0,203 mmol) (intermedio 1a5) en DCM (10 mL) se trató con ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (31,3 mg, 0,223 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (48,7 mg, 0,254 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (34,8 mg, 0,227 mmol) y trietilamina (0,057 mL, 0,406 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se le agregó agua a la mezcla de reacción que se agitó vigorosamente durante 30 minutos antes de separar las fases usando un cartucho de separación de fases. Se concentró la fase orgánica al vacío. Se purificó el producto bruto mediante

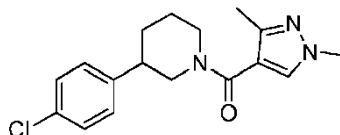
LCMS preparativa (condiciones básicas) para dar el compuesto del título 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (42 mg, 62 %).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,57 - 2,07 (m, 4 H) 2,32 (s, 6 H) 2,78 - 3,07 (m, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,12 - 4,52 (m, 2 H) 7,14 - 7,22 (m, 3 H) 7,45 (s, 1 H)

MS ES^+ : 332

Ejemplo 88

3-(4-clorofenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina



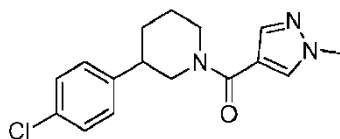
Se preparó como se describió para 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (ejemplo 87) a partir de 3-(4-clorofenil)piperidina y ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,53 - 1,93 (m, 3 H) 2,09 (m, 1 H) 2,24 - 2,39 (m, 3 H) 2,75 (m, 1 H) 2,92 (br. s., 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,34 (br. s., 2 H) 7,22 (m, 2 H) 7,33 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H)

MS ES^+ : 318

Ejemplo 89

3-(4-clorofenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina



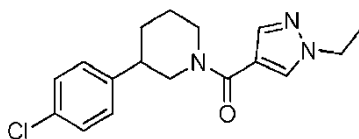
Se preparó como se describió para 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (ejemplo 87) a partir de 3-(4-clorofenil)piperidina y ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,62 - 1,82 (m, 2 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 2,69 - 3,23 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,22 - 4,89 (m, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H)

MS ES^+ : 304

Ejemplo 90

3-(4-clorofenil)-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina



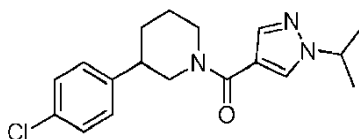
Se preparó como se describió para 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (ejemplo 87) a partir de 3-(4-clorofenil)piperidina y ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico.

^1H NMR (CHCl_3-d) δ ppm 1,43 - 1,82 (m, 7 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 2,07 - 2,16 (m, 2 H) 2,78 - 2,30 (m, 2 H) 4,20-4,25 (m, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,25-7,34 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H)

MS ES^+ : 318

Ejemplo 91

3-(4-clorofenil)-1-[(1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina

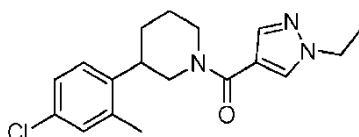


Se preparó como se describió para 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina (ejemplo 87) a partir de 3-(4-clorofenil)piperidina y ácido 1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico.

$^1\text{H NMR}$ (CHCl_3-d) δ ppm 1,47 - 1,83 (m, 10 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,07 - 2,16 (m, 2 H) 2,71 - 2,85 (m, 2 H) 4,45 - 4,56 (m, 1 H) 7,13-7,22 (m, 2 H) 7,27-7,38 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H)
MS ES⁺: 332

Ejemplo 92

3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina

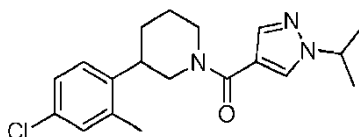


Se agregó anhídrido propilfosfónico (solución 50 % en peso en EtOAc; 0,257 mL, 0,404 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (0,065 g, 0,264 mmol) (intermedio 1a5), ácido 1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico y trietilamina (0,092 mL, 0,660 mmol) en DCM (1 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró al vacío la reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina (52 mg, 0,149 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,52 (t, $J=7,33$ Hz, 3 H) 1,57 - 1,84 (m, 2 H) 1,85 - 1,96 (m, 1 H) 1,97 - 2,09 (m, 1 H) 2,14 - 2,51 (m, 3 H) 2,61 - 3,30 (m, 3 H) 4,20 (q, $J=7,30$ Hz, 2 H) 4,28 - 4,89 (m, 2 H) 7,08 - 7,22 (m, 3 H) 7,57 - 7,83 (m, 2 H)
MS ES⁺: 332

Ejemplo 93

3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonyl]piperidina

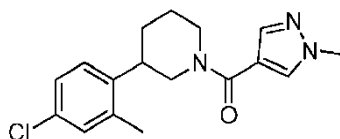


Se agregó anhídrido propilfosfónico (solución 50 % en peso en EtOAc; 0,257 mL, 0,404 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (0,065 g, 0,264 mmol) (intermedio 1a5), ácido 1-isopropil-1H-pirazol-4-carboxílico (41 mg, 0,264) en DCM (1 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas y después se redujo al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonyl]piperidina (55 mg, 0,151 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,54 (d, $J=6,82$ Hz, 6 H) 1,65 - 1,85 (m, 2 H) 1,85 - 1,95 (m, 1 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 2,14 - 2,50 (m, 3 H) 2,58 - 3,30 (m, 3 H) 4,07 - 4,42 (m, 1 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 4,60 - 4,85 (m, 1 H) 7,08 - 7,24 (m, 3 H) 7,56 - 7,87 (m, 2 H)
MS ES⁺: 346

Ejemplo 94

3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina

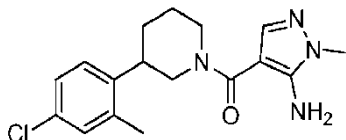


Se agregó anhídrido propilfosfónico (solución 50 % en peso en EtOAc; 0,257 mL, 0,440 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidina (0,065 g, 0,264 mmol) (intermedio 1a5), ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (33 mg, 0,264) en DCM (1 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró al vacío la reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina (58 mg, 0,173 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,63 - 1,83 (m, 2 H) 1,84 - 1,96 (m, 1 H) 1,97 - 2,08 (m, 1 H) 2,12 - 2,48 (m, 3 H) 2,60 - 3,33 (m, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 4,08 - 4,88 (m, 2 H) 7,06 - 7,23 (m, 3 H) 7,56 - 7,80 (m, 2 H)
MS ES⁺: 318

Ejemplo 95

4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl]-1-metil-1H-pirazol-5-amina

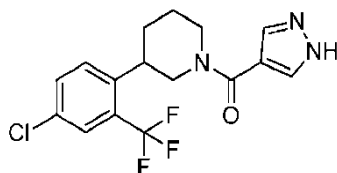


Una solución de 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1-metil-5-nitro-1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina (205 mg, 0,565 mmol) (intermedio 2a1) en MeOH (10 mL) se cicló a través de una celda de flujo de hidrógeno (Thales H-Cube) a 1,0 mL/min, 20 °C, equipada con cartucho de catalizador de Pt/C al 10 %. Después de 1 hora, se lavó el reactor con MeOH adicional (3 mL). Se retiró el disolvente al vacío para dar 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonyl]-1-metil-1H-pirazol-5-amina (0,195 g, 0,557 mmol, 99 % de rendimiento) como una goma que se cristalizó parcialmente en reposo para dar un sólido.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,43 - 1,93 (m, 4 H) 2,20 - 2,38 (m, 3 H) 2,67 - 3,09 (m, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 4,14 - 4,39 (m, 2 H) 6,05 (s, 2 H) 7,14 - 7,40 (m, 4 H)
MS ES⁺: 333

Ejemplo 96

3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina



Procedimiento 1:

Se agregó trietilamina (0,836 mL, 6,00 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (0,6 g, 1,999 mmol) (intermedio 1a6), ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (0,246 g, 2,199 mmol), EDC (0,575 g, 3,00 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,408 g, 3,00 mmol) en DCM (10 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (1 x 50 mL), ácido cítrico acuoso al 5 % (1 x 50 mL), agua (1 x 50 mL) y se aisló la fase orgánica usando un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1H-pirazol-4-il)carbonyl]piperidina (0,473 g, 1,322 mmol, 66 % de rendimiento) como un vidrio incoloro.

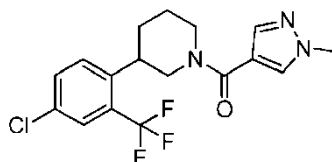
Procedimiento 2:

Se agregó trietilamina (1,776 mL, 12,75 mmol) a una suspensión de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (1,120 g, 4,25 mmol) (intermedio 1a6), ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (0,5 g, 4,46 mmol), EDC (1,222 g, 6,37 mmol) y HOAt (0,867 g, 6,37 mmol) en DCM (30 mL). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 100 mL), ácido cítrico acuoso al 5 % (1 x 100 mL), agua (1 x 100 mL) y se aisló la fase orgánica usando un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/petróleo para proporcionar 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (1,25 g, 3,49 mmol, 82 % de rendimiento) como una espuma.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 - 1,59 (m, 1 H) 1,70 - 1,94 (m, 3 H) 2,54 - 3,23 (m, 3 H) 4,15 - 4,74 (m, 2 H) 7,69 - 7,81 (m, 5 H) 13,15 (br. s., 1 H)
MS ES⁺: 358

Ejemplo 97

3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina



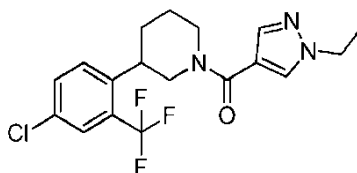
Se agregó hidruro de sodio (0,011 g, 0,280 mmol) a una solución de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (0,1 g, 0,280 mmol) (ejemplo 96) en DMF (2 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se le agregó yoduro de metilo (0,017 mL, 0,280 mmol) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se extrajo la acuosa con acetato de etilo (3 x 25 mL). Se concentraron los orgánicos combinados al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (0,048 g, 0,129 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,53 (br. s., 1 H) 1,75 - 1,92 (m, 3 H) 2,90 (br. s., 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,00 - 4,40 (m, 3 H) 7,62 (br. s., 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 3 H) 8,03 (br. s., 1 H)

MS ES⁺: 372

Ejemplo 98

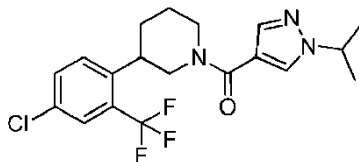
3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina



Se agregó hidruro de sodio (0,056 g, 1,398 mmol) a una solución de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (0,5 g, 1,398 mmol) (ejemplo 96) en THF (10 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó yoduro de etilo (0,113 mL, 1,398 mmol) y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante la noche. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera saturada (1 x 75 mL) y se concentraron al vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de fase inversa en sílice C18 eluyendo con 40-70 % de acetonitrilo/agua (con NH₄OH al 0,05 %) y se liofilizó para proporcionar 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (0,368 g, 0,954 mmol, 68 % de rendimiento) como un vidrio.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (t, *J*=6,82 Hz, 3 H) 1,52 (m, 1 H) 1,70 - 1,97 (m, 3 H) 2,6 - 3,6 (br. m, 3 H), 3,9 - 4,6 (br. m, 2 H) 4,13 (q, *J*=6,82 Hz, 2 H) 7,48 - 7,86 (m, 4 H) 8,06 (br. m., 1 H)

MS ES⁺: 386

Ejemplo 99**3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina**

5

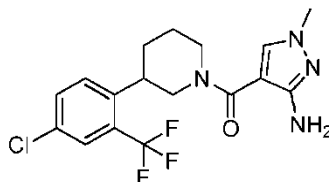
Se agregó hidruro de sodio (0,011 g, 0,280 mmol) a una solución de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina (0,1 g, 0,280 mmol) (ejemplo 96) en THF (2 mL) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se le agregó 2-yodopropano (0,048 g, 0,280 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se le agregaron partes adicionales de hidruro de sodio (0,011 g, 0,280 mmol) y 2-yodopropano (0,288 g, 1,680 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche y después se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 25 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera saturada (25 mL), se separaron y se concentraron al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina (0,046 g, 0,115 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 - 1,46 (m, 6 H) 1,54 (br. s., 1 H) 1,73 - 1,96 (m, 3 H) 2,65 - 3,12 (m, 3 H) 4,22 - 4,91 (m, 3 H) 7,62 (br. s., 1 H) 7,70 - 7,82 (m, 3 H) 8,08 (br. s., 1 H)
MS ES⁺: 400

20

Ejemplo 100**4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina**

25



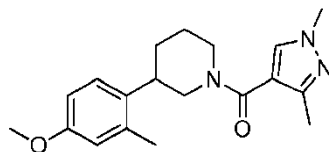
Se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (0,770 mL, 3,08 mmol) a una solución de N-[4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]carbamato de *tert*-butilo (0,5 g, 1,027 mmol) (intermedio 2a2) en MeOH (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó otra parte de cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (0,770 mL, 3,08 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la mezcla al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de fase inversa en sílice C18 eluyendo con 25-50 % de acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,05 %) para proporcionar 4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (0,269 g, 0,695 mmol, 67,7 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 - 1,63 (m, 1 H) 1,72 - 1,93 (m, 3 H) 2,82 - 3,11 (m, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 4,19 - 4,36 (m, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,63 - 7,83 (m, 4 H)
MS ES⁺: 387

35

Ejemplo 101**1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina**

40



45

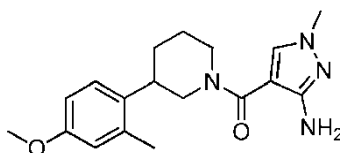
Se agregó anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc) (0,448 mL, 0,511 mmol) a una solución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,057 g, 0,409 mmol), 3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (0,07 g, 0,341 mmol) (intermedio 1a22) y trietilamina (0,143 mL, 1,023 mmol) en DCM (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x 25 mL) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (0,029 g, 0,089 mmol, 26 % de rendimiento) como un vidrio.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 - 1,59 (m, 1 H) 1,68 - 1,89 (m, 3 H) 2,12 - 2,27 (m, 6 H) 2,64 - 2,77 (m, 1 H) 2,78 - 3,04 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 4,05 - 4,47 (m, 2 H) 6,68 - 6,78 (m, 2 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,80 (s, 1 H)

MS ES⁺: 328

Ejemplo 102

4-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-1-metil-1H-pirazol-3-amina



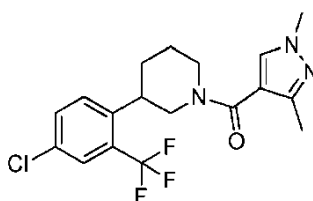
Se preparó como se describió para 4-[[3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il]carbonil]-1-metil-1H-pirazol-3-amina (ejemplo 100) a partir de 3-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (intermedio 2a2, etapa (ii)) y 3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina (intermedio 1a22).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,62 (m, 1 H) 1,67 - 1,89 (m, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,65 - 2,84 (m, 2 H) 2,97 (br. s., 1 H) 3,60 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,16 - 4,34 (m, 2 H) 5,14 (s, 2 H) 6,70 - 6,78 (m, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H) 7,71 (s, 1 H)

MS ES⁺: 329

Ejemplo 103

3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina



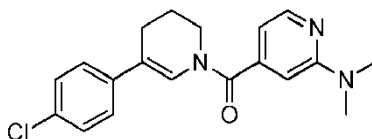
Se agregó anhídrido propilfosfónico (50 % en acetato de etilo) (0,499 mL, 0,569 mmol) a una solución de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,058 g, 0,417 mmol), clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (0,1 g, 0,379 mmol) (intermedio 1a6) y trietilamina (0,159 mL, 1,138 mmol) en diclorometano (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 x 25 mL) y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) y después se liofilizó para proporcionar 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 - 1,59 (m, 1 H) 1,72 - 1,91 (m, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,89 (br. s., 1 H) 3,02 (br. s., 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,00 - 4,42 (m, 2 H) 7,69 - 7,80 (m, 4 H)

MS ES⁺: 386

Ejemplo 104

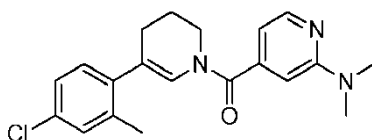
4-[[5-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



Un vial para microondas que contenía 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo (0,1 g, 0,189 mmol) (intermedio 3a2), ácido (4-clorofenil)borónico (0,032 g, 0,208 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (10,91 mg, 9,45 μ mol) y carbonato de cesio (0,129 g, 0,397 mmol) en dioxano (2 mL)/agua (0,5 mL) se purgó con nitrógeno, se selló y se irradió a 100 °C durante 10 min en el microondas. Se diluyó la reacción en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se redujo al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 4-[[5-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (30 mg, 0,088 mmol, 46,5 % de rendimiento) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,81 - 2,07 (m, 2 H) 2,48 (m, 2 H) 3,05 (s, 6 H) 3,51 (br. s., 1 H) 3,76 (br. s., 1 H) 6,52 - 6,73 (m, 2 H) 7,14 - 7,53 (m, 4 H) 7,60 - 7,79 (m, 1 H) 8,18 (d, *J*=4,80 Hz, 1 H) MS ES⁺: 342

15 **Ejemplo 105**

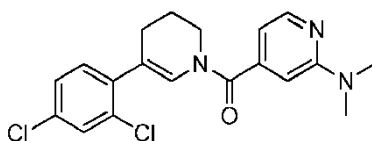
4-[[5-(4-cloro-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



Se preparó como se describió para 4-[[5-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 104) a partir de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo (intermedio 3a2) y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,77 - 2,08 (m, 2 H) 2,18 (br. s, 2 H) 2,31 (br. s, 3 H) 2,93 - 3,10 (m, 6 H) 3,46 - 3,58 (m, 1 H) 3,78 (br. s., 1 H) 6,21 (s, 1 H) 6,48 - 6,71 (m, 2 H) 7,03 - 7,36 (m, 3 H) 8,07 - 8,23 (m, 1 H) MS ES⁺: 356

30 **Ejemplo 106**

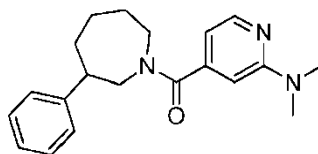
4-[[5-(2,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



Se preparó como se describió para 4-[[5-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 104) a partir de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo (intermedio 3a2) y ácido (2,4-diclorofenil)borónico. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,00 (m, 2 H) 2,29 - 2,44 (m, 2 H) 2,92 - 3,10 (m, 6 H) 3,43 - 3,86 (m, 2 H) 6,38 - 6,74 (m, 3 H) 7,19 - 7,69 (m, 3 H) 8,06 - 8,25 (m, 1 H) MS ES⁺: 376

40 **Ejemplo 107**

N,N-dimetil-4-[[3-fenilazepan-1-il]carbonil]piridin-2-amina

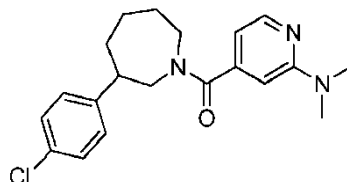


Se preparó como se describió para 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 1) a partir de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y 3-fenilazepano.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 - 2,14 (m, 6 H) 2,70 - 3,09 (m, 7 H) 3,14 - 3,27 (m, 1 H) 3,36 - 3,51 (m, 2 H) 3,82 - 4,13 (m, 1 H) 6,42 - 6,60 (m, 2 H) 6,94 - 7,41 (m, 5 H) 8,12 (m, 1 H)
MS ES⁺: 324

Ejemplo 108

4-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico (62,8 mg, 0,31 mmol) y clorhidrato de 3-(4-clorofenil)azepano (76 mg, 0,310 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó trietilamina (0,130 mL, 0,930 mmol) y anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc) (0,219 mL, 0,372 mmol).

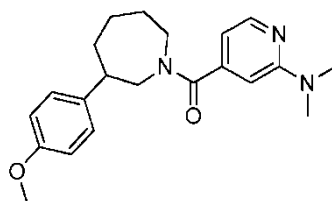
Se inactivó la reacción mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL). Se diluyó la mezcla en EtOAc (15 mL) y se lavó con agua (2 x 5 mL). Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con ácido fórmico al 0,1 %) y se liofilizó para proporcionar 4-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (29,5 mg, 0,082 mmol, 27 % de rendimiento).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,30 - 2,10 (m, 6 H) 2,81 - 3,09 (m, 1 H) 3,14 - 3,55 (m, 9 H) 3,79 - 4,09 (m, 1 H) 6,77 - 7,00 (m, 1 H) 7,05 - 7,47 (m, 5 H) 7,90 - 8,12 (m, 1 H)

MS ES⁺: 358

Ejemplo 109

4-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina



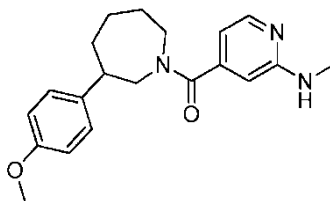
Se preparó como se describió para 4-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina (ejemplo 108) a partir de clorhidrato de ácido 2-(dimetilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)azepano.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,32 - 2,06 (m, 6 H) 2,70 - 3,52 (m, 10 H) 3,58 - 3,78 (m, 3 H) 3,82 - 4,11 (m, 1 H) 6,58 - 6,71 (m, 1 H) 6,72 - 6,84 (m, 2 H) 6,86 - 7,00 (m, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 1 H) 7,98 - 8,12 (m, 1 H)

MS ES⁺: 354

Ejemplo 110

4-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina

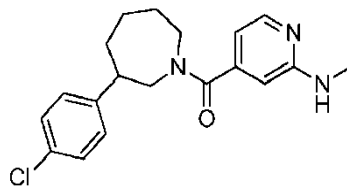


A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico (70 mg, 0,354 mmol) y trietilamina (0,148 mL, 1,063 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó anhídrido propilfosfónico (solución al 50 % en EtOAc) (0,522 mL, 0,886 mmol), después clorhidrato de 3-(4-metoxifenil)azepano (86 mg, 0,354 mmol). Se inactivó la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL). Se diluyó la mezcla con EtOAc (10 mL), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 5 mL) y salmuera (5 mL). Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 4-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina (73,3 mg, 0,216 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 - 2,05 (m, 6 H) 2,67 - 2,97 (m, 4 H) 3,09 - 3,23 (m, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 2 H) 3,55 - 3,78 (m, 3 H) 3,80 - 4,09 (m, 1 H) 6,24 - 6,50 (m, 2 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,70 - 7,01 (m, 3 H) 7,12 - 7,26 (m, 1 H) 7,92 - 8,09 (m, 1 H)
MS ES⁺: 340

Ejemplo 111

4-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina

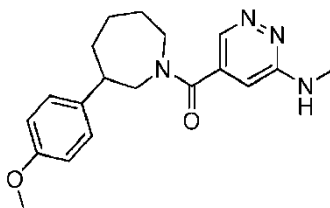


Se preparó como para 4-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina (ejemplo 110) a partir de clorhidrato de ácido 2-(metilamino)isonicotínico y clorhidrato de 3-(4-clorofenil)azepano.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 - 2,06 (m, 6 H) 2,72 - 3,02 (m, 4 H) 3,16 - 3,29 (m, 1 H) 3,34 - 3,46 (m, 2 H) 3,78 - 4,09 (m, 1 H) 6,24 - 6,51 (m, 2 H) 6,55 - 6,72 (m, 1 H) 6,97 - 7,16 (m, 1 H) 7,20 - 7,45 (m, 3 H) 7,91 - 8,08 (m, 1 H)
MS ES⁺: 344

Ejemplo 112

5-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina



A una solución agitada de 1-[[6-cloropiridazin-4-il]carbonil]-3-(4-metoxifenil)azepano (108 mg, 0,311 mmol) (intermedio 12) en butan-1-ol (4 mL) y NMP (2 mL) se le agregó metilamina (2,0 M en THF; 2,333 mL, 4,67 mmol). Se purgó el recipiente con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 135 °C durante 110 minutos. Se agregó metilamina adicional (2,0 M en THF; 0,77 mL, 1,56 mmol) y se irradió la mezcla de reacción en el microondas a 135 °C durante otros 30 minutos, seguido de irradiación en el microondas a 150 °C durante 60 minutos. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 5-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina (72,9 mg, 0,214 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido.

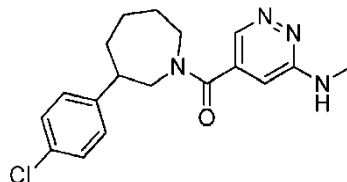
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 - 2,05 (m, 6 H) 2,65 - 2,96 (m, 4 H) 3,13 - 3,51 (m, 3 H) 3,61 - 3,79 (m, 3

H) 3,82 - 4,09 (m, 1 H) 6,64 - 7,05 (m, 5 H) 7,14 - 7,29 (m, 1 H) 8,33 - 8,50 (m, 1 H)
MS ES⁺: 341

Ejemplo 113

5

5-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina



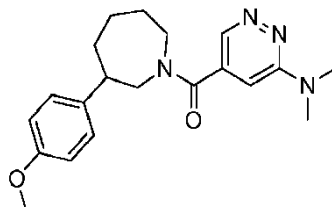
10 A una solución agitada de 3-(4-clorofenil)-1-[(6-cloropiridazin-4-il)carbonil]azepano (109 mg, 0,311 mmol) (intermedio 13) en butan-1-ol (4 mL) y NMP (2 mL) se le agregó metilamina (2,0 M en THF; 2,333 mL, 4,67 mmol). Se purgó el recipiente con nitrógeno, se selló y se irradió en el microondas a 135 °C durante 110 minutos. Se agregó metilamina adicional (2,0 M en THF; 0,77 mL, 1,56 mmol) y se irradió la mezcla de reacción en el microondas a 135 °C durante otros 30 minutos, seguido de irradiación en el microondas a 150 °C durante 60 minutos. Se concentró al vacío la reacción y se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1 %) para proporcionar 5-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina (63,7 mg, 0,185 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 - 2,12 (m, 6 H) 2,75 - 3,03 (m, 4 H) 3,15 - 3,52 (m, 3 H) 3,77 - 4,09 (m, 1 H) 6,64 - 6,82 (m, 1 H) 6,87 - 7,04 (m, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 - 7,45 (m, 3 H) 8,33 - 8,54 (m, 1 H)
20 MS ES⁺: 345

Ejemplo 114

25

5-[[3-(4-metoxifenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina

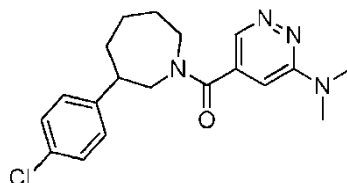


Se preparó como se describió para 5-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina (ejemplo 113) a partir de 1-[(6-cloropiridazin-4-il)carbonil]-3-(4-metoxifenil)azepano (intermedio 12) y dimetilamina (2 M en THF).

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,21 - 2,05 (m, 6 H) 3,03 - 3,16 (m, 6 H) 3,17 - 3,51 (m, 4 H) 3,62 - 3,77 (m, 3 H) 3,81 - 4,13 (m, 1 H) 6,69 - 6,83 (m, 1 H) 6,86 - 6,99 (m, 2 H) 7,00 - 7,10 (m, 1 H) 7,16 - 7,31 (m, 1 H) 8,42 - 8,58 (m, 1 H)
MS ES⁺: 355

Ejemplo 115

5-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina



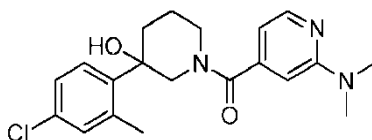
40

Se preparó como se describió para 5-[[3-(4-clorofenil)azepan-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina (ejemplo 113) a partir de 3-(4-clorofenil)-1-[(6-cloropiridazin-4-il)carbonil]azepano (intermedio 13) y dimetilamina (2 M en THF).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,34 - 2,10 (m, 6 H) 2,80 - 3,55 (m, 10 H) 3,79 - 4,14 (m, 1 H) 6,90 - 7,15 (m, 2 H) 7,21 - 7,45 (m, 3 H) 8,40 - 8,58 (m, 1 H)
MS ES⁺: 359

5 **Ejemplo 116**

3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ol

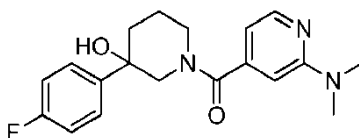


10 A una solución agitada de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ona (250 mg, 1,011 mmol) (intermedio 3a1) en THF anhidro (1 mL), enfriada en un baño de hielo, se le agregó una solución de bromuro de (4-cloro-2-metilfenil)magnesio (0,5 M en THF) (3,03 mL, 1,516 mmol) por goteo durante 5 minutos bajo una atmósfera de gas nitrógeno. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL), se le agregó acetato de etilo (10 mL) y se agitó la mezcla vigorosamente durante 18 horas antes de diluirse con agua (10 mL). Se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 mL) y se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar el compuesto del título 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ol (10,8 mg, 0,028 mmol, 2,77 % de rendimiento) como una goma incolora.

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,41 - 2,36 (m, 7 H) 2,54 - 2,90 (m, 2 H) 2,98 - 3,17 (m, 6 H) 3,18 - 3,42 (m, 1 H) 3,68 - 4,00 (m, 1 H) 4,63 - 4,90 (m, 1 H) 6,47 - 6,61 (m, 2 H) 7,04 - 7,38 (m, 3 H) 8,07 - 8,34 (m, 1 H)
MS ES⁺: 374

25 **Ejemplo 117**

1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-3-(4-fluorofenil)piperidin-3-ol

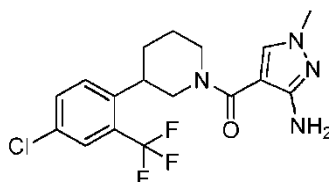


30 Se preparó como se describió para 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ol (ejemplo 116) a partir de 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ona (intermedio 3a1) y bromuro de (4-fluorofenil)magnesio.

35 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CHCl_3-d) δ ppm 1,16 - 2,85 (m, 6 H) 2,97 - 3,13 (m, 6 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,61 - 3,82 (m, 1 H) 4,55 - 4,83 (m, 1 H) 6,47 - 6,73 (m, 2 H) 6,93 - 7,11 (m, 2 H) 7,32 - 7,53 (m, 2 H) 8,08 - 8,26 (m, 1 H)
MS ES⁺: 344

Ejemplo 118

40 **4-({3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (enantiómero 1)**



45 Una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en EtOAc, 0,219 ml, 0,250 mmol) se agregó a una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (intermedio 2a2 etapa ii)) (0,044 g, 0,183 mmol), clorhidrato de 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6A, 0,05 g, 0,167 mmol) y trietilamina (0,070 ml, 0,500 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la

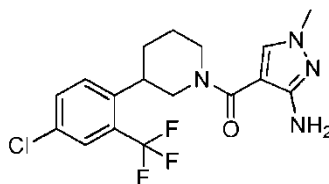
mezcla con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x 15 ml), se secó (separador de fases) y se concentró. Se absorbió el residuo en metanol (2 ml). Se agregó HCl (4 M en dioxano) (0,208 ml, 0,833 mmol) y se agitó la reacción durante 3 horas. Se agregó HCl adicional (4 M en dioxano) (0,208 ml, 0,833 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se concentró la solución al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con acetonitrilo/agua (con amoníaco al 0,1%) para proporcionar 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (enantiómero 1; 0,033 g, 0,085 mmol, 51 % de rendimiento) como una espuma.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 - 1,64 (m, 1 H) 1,71 - 1,92 (m, 3 H) 2,66 - 3,16 (m, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 4,17 - 4,36 (m, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,73 - 7,81 (m, 3 H)

MS ES⁺: 387

Ejemplo 119

4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (enantiómero 2)



Se preparó como se describió para el ejemplo 118 usando clorhidrato de 3-[(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidina (intermedio 1a6B, 0,05 g, 0,167 mmol) para proporcionar 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (enantiómero 2; 0,036 g, 0,093 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45 - 1,61 (m, 1 H) 1,75 - 1,91 (m, 3 H) 2,83 - 3,13 (m, 3 H) 3,59 (s, 3 H) 4,22 - 4,34 (m, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 7,74 - 7,81 (m, 3 H)

MS ES⁺: 387

3. Ensayo biológico

Los antagonistas del receptor de procineticina 1 (PKR1) se pueden evaluar funcionalmente mediante la medición del cambio en los niveles de calcio intracelular inducido por el aumento mediado por Gq de los niveles de trifosfato de inositol (IP3). La capacidad de un compuesto de bloquear la liberación intracelular de calcio mediada por PK1 en las células RBL2H3 que expresan receptores PKR1 humanos se determinó como una medida de la actividad antagonista del compuesto in vitro.

Se siembran aproximadamente 10.000 células por pocillo del ensayo en medio de cultivo normal en una placa de 384 pocillos (Corning). Veinticuatro horas después de la siembra, se cargan las células con una tinta fluorescente sensible al calcio mediante reemplazo del medio de cultivo con amortiguador de ensayo (1x solución salina amortiguada de Hanks, HEPES 25 mM, 0,1 % p/v de BSA libre de ácidos grasos (albúmina de suero bovino), pH 7,4) que contenía probenecid 1 mM y 1x reactivo de calcio 5 (Molecular Devices). Se incuban las células a 37 °C durante 1 hora para permitir la absorción de la tinta.

Para evaluar la actividad antagonista, se agregan compuestos de prueba en un intervalo de concentración final de entre 0,32 nM - 10 μM (diluidos en amortiguador de ensayo) a los pocillos de ensayo y se dejan incubar durante 10 minutos antes de la estimulación con PK1. Después de la incubación con compuestos de prueba, se coloca la placa de ensayo en un FLIPR Tetra (Molecular Devices) y se agrega PK1 (diluido en amortiguador de ensayo) a la concentración de EC80 determinada (final). Se determinan los cambios dependientes del ligando en los niveles de calcio intracelulares mediante medición de los cambios en la fluorescencia de la tinta a 525 nM después de excitación a 485 nM. Las lecturas de los pocillos que no contienen antagonista permiten que se grafiquen curvas de inhibición porcentual usando un algoritmo de ajuste de 4 parámetros y que se calculen los valores de IC₅₀ para cada compuesto de prueba.

Resultados

Compuesto del ejemplo N.º	IC ₅₀ (μM)	medio	Compuesto del ejemplo N.º	IC ₅₀ (μM)	medio
---------------------------	-----------------------	-------	---------------------------	-----------------------	-------

ES 2 665 675 T3

Compuesto del ejemplo N.º	IC ₅₀ (µM)	medio	Compuesto del ejemplo N.º	IC ₅₀ (µM)	medio
1	1,82		2	0,19	
3	1,74		4	0,07	
5	0,45		6	0,28	
7	0,1		8	3,27	
9	1,37		10	1,17	
11	0,29		12	2,8	
13	1,92		14	0,19	
15	1,14		16	0,27	
17	0,84		18	0,18	
19	1,22		20	1,21	
21	1,2		22	1,04	
23	0,96		24	0,03	
25	0,53		26	0,47	
27	0,13		28	1,33	
29	3,29		30	0,83	
31	0,03		32	0,49	
33	0,09		34	5,27	
35	8,82		36	5,51	
37	5,53		38	6,5	
39	8,22		40	7,03	
41	8,46		42	8,35	
43	7,05		44	4,4	
45	0,22		46	7,79	
47	0,46		48	0,41	
49	0,42		50	0,99	
51	0,31		52	0,51	
53	2,92		54	0,23	
55	0,35		56	0,44	
57	0,05		58	0,82	
59	1,6		60	1,6	
61	0,1		62	0,1	
63	0,04		64	0,05	
65	0,07		66	0,7	
67	2,26		68	1,54	
69	0,81		70	0,12	
71	0,07		72	0,03	

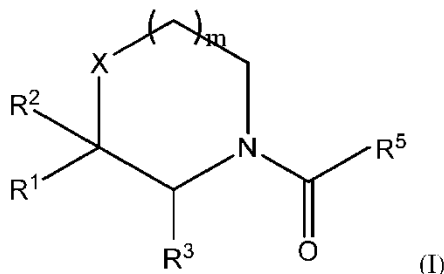
Compuesto del ejemplo N.º	IC ₅₀ (µM)	medio	Compuesto del ejemplo N.º	IC ₅₀ (µM)	medio
73	1,18		74	0,35	
75	0,11		76	0,08	
77	0,73		78	3	
79	0,13		80	0,16	
81	0,13		82	0,21	
83	0,17		84	0,09	
85	1,14		86	1,26	
87	0,2		88	1,82	
89	1,28		90	0,66	
91	0,96		92	0,11	
93	0,18		94	0,17	
95	0,15		96	2,44	
97	0,10		98	0,17	
99	0,33		100	0,54	
101	1,03		102	1,54	
103	0,49		104	0,42	
105	0,27		106	1,23	
107	2,97		108	3,23	
109	0,96		110	0,45	
111	0,43		112	1,27	
113	0,93		114	1,43	
115	1,44		116	1,36	
117	3,94		118	>10	
119	0,33				

Los compuestos evaluados anteriormente presentan valores de IC₅₀ significativamente inferiores a 10 µM, donde los compuestos más potentes muestran actividad antagonista en el receptor de procinetina con valores de IC₅₀ < 1 µM. En consecuencia, se espera que los compuestos de la invención resulten útiles en la prevención o el tratamiento de afecciones en las cuales está implicada la modulación del receptor de procinetina.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



donde:

R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀ que está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, -NR⁶R⁷, -CONR⁸R⁹, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₆;

R² representa un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ o trifluorometoxi y R³ representa un átomo de hidrógeno, o R² y R³ pueden formar juntos un enlace carbono-carbono;

X representa un grupo CHR⁴;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno o, cuando R³ representa un átomo de hidrógeno, R⁴ junto con R² pueden formar un enlace carbono-carbono;

m es 1 o 2;

R⁵ representa un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más átomos de nitrógeno del anillo como los únicos heteroátomos del anillo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, -NR¹⁰R¹¹, -CONR¹²R¹³, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₆;

R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo;

R⁸ y R⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por halógeno o hidroxilo; y

R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no sea:

(3-(4-clorofenil)-1-piperidinil)(1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-il)metanona,

(2-(etilamino)-5-pirimidinil)(3-fenil-1-piperidinil)metanona,

(6-amino-3-piridinil)(3-(2-metilfenil)-1-piperidinil)metanona,

(2-amino-4-piridinil)(3-(2-metilfenil)-1-piperidinil)metanona,

[1-etil-3-(1-metietil)-1H-pirazol-5-il][3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,

[4-metil-2-(1-metietil)-5-pirimidinil][3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,

[3-(2-metilfenil)-1-piperidinil][2-(4-morfolinil)-5-pirimidinil]metanona, [3-(3-metilfenil)-1-piperidinil](1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-il)metanona,

[3-(3-metilfenil)-1-piperidinil]-2-piridinil-metanona,

5-[[3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]carbonil]-2-piridinacarbonitrilo,

(2-metoxi-3-piridinil)[3-(3-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,

[3-(2-metilfenil)-1-piperidinil](3-propil-1H-pirazol-4-il)metanona,

(1-etil-1H-pirazol-4-il)[3-(3-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,

[1-(1-metietil)-1H-pirazol-4-il](3-fenil-1-piperidinil)metanona,

- (5-metil-1H-imidazol-2-il)[3-(2-metilfenil)-1-piperidinil]metanona,
 [2-(1,1-dimetiletil)-5-pirimidinil][3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1-piperidinil]metanona,
 [3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-1-piperidinil][1-(1-metiletil)-1H-pirazol-5-il]metanona,
 (3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)(1H-imidazol-1-il)metanona o
 5 Sal de yoduro de 1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-3-metil-1H-imidazol-3-io;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀ que está
 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, alquilo
 10 C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde, en R¹, el grupo arilo es
 fenilo.
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R² representa un átomo de
 hidrógeno y R³ representa un átomo de hidrógeno.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde m es 1.
- 20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R⁴ representa un
 átomo de hidrógeno.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R⁵ representa un
 grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene uno o más átomos de nitrógeno del anillo como los únicos
 25 heteroátomos del anillo, donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente
 seleccionado independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -NR¹⁰R¹¹ o cicloalquilo C₃-C₆.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el grupo
 heteroarilo R⁵ se selecciona de 4-piridinilo, 4-piridazinilo y 4-pirazolilo.
- 30 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R¹⁰ y R¹¹
 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o ciclopropilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, donde R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno un átomo de
 35 hidrógeno cuando el grupo heteroarilo R⁵ es de 5 miembros, o donde uno de R¹⁰ y R¹¹ representa un átomo de
 hidrógeno y el otro de R¹⁰ y R¹¹ representa un grupo alquilo C₁-C₃ cuando el grupo heteroarilo R⁵ es de 6 miembros.
11. Un compuesto seleccionado de:
- 40 4-[[3-(2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(2,4-diclorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-ciclopropilpiridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etilpiridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-metilpiridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etilpiridina,
 45 4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina,
 4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxipiridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-metilpiridina,
 N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 50 2-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(3-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 55 4-[[3-(3S)-3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(3R)-3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 2-etil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 60 2-(azetidín-1-il)-4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,

2-(azetidin-1-il)-4-[[3-(2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 5 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2,6-dimetilpiridina,
 2-cloro-4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(propan-2-il)piridina,
 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 10 4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-metoxipiridina,
 2-(azetidin-1-il)-4-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 2-metoxi-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-(pirrolidin-1-il)piridina,
 4-[[3-(3S)-3-(3-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 15 N-etil-N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-propilpiridin-2-amina,
 N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-(propan-2-il)piridin-2-amina,
 1-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-il]azetidin-3-ol,
 20 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etoxipiridina,
 N-ciclopropil-N-metil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 4-[[3-(2-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 25 4-[[3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina (enantiómero 1 sustancialmente como se
 describió anteriormente y con referencia al ejemplo 50),
 30 N,N-dimetil-4-[[3-(4-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina (enantiómero 2 sustancialmente como se
 describió anteriormente y con referencia al ejemplo 51),
 4-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-2-etilpiridina,
 N-metil-4-[[3-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 N-metil-4-[[3-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 35 4-[[3-(4-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 2-etil-4-[[3-(2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 2-etil-4-[[3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]piridina,
 40 N,N-dimetil-4-[[3-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridin-2-amina,
 4-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 4-[[3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina,
 45 4-[[3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridin-2-amina, 4-[[3-(2-
 (difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 2-(1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-il]benzonitrilo, 4-[[3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)piperidin-1-
 il]carbonil]-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 5-[[3-(4-clorofenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina, 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-
 50 il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,
 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-[[3(R)-3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-[[3(S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-[[3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-3-metoxipiridazina, 5-[[3-(4-cloro-2-
 55 (trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,
 5-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,
 3-(azetidin-1-il)-5-[[3-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]piridazina,
 5-[[3-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N-metilpiridazin-3-amina,
 60 5-[[3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il]carbonil]-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,

- 5-({3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-({3-[4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil)-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,
 5-{{3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-{{3-(4-cloro-2-etoxifenil)piperidin-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,
 5-{{3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil}-3-metilpiridazina,
 5-{{3-(2-metoxifenil)piperidin-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina,
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina,
 3-(4-clorofenil)-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina,
 3-(4-clorofenil)-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina,
 3-(4-clorofenil)-1-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina,
 3-(4-clorofenil)-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-etil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[1-metil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,
 4-{{3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil}-1-metil-1H-pirazol-5-amina,
 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina,
 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina,
 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1-etil-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,
 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]carbonil]piperidina,
 4-{{3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil}-1-metil-1H-pirazol-3-amina,
 1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]-3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidina,
 4-{{3-(4-metoxi-2-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil}-1-metil-1H-pirazol-3-amina,
 3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-[(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)carbonil]piperidina,
 4-{{5-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-{{5-(4-cloro-2-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-{{5-(2,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 N,N-dimetil-4-[(3-fenilazepan-1-il)carbonil]piridin-2-amina,
 4-{{3-(4-clorofenil)azepan-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-{{3-(4-metoxifenil)azepan-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridin-2-amina,
 4-{{3-(4-metoxifenil)azepan-1-il}carbonil}-N-metilpiridin-2-amina,
 4-{{3-(4-clorofenil)azepan-1-il}carbonil}-N-metilpiridin-2-amina,
 5-{{3-(4-metoxifenil)azepan-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-{{3-(4-clorofenil)azepan-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina,
 5-{{3-(4-metoxifenil)azepan-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,
 5-{{3-(4-clorofenil)azepan-1-il}carbonil}-N,N-dimetilpiridazin-3-amina,
 3-(4-cloro-2-metilfenil)-1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]piperidin-3-ol,
 1-[[2-(dimetilamino)piridin-4-il]carbonil]-3-(4-fluorofenil)piperidin-3-ol,
 4-{{3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil}-1-metil-1H-pirazol-3-amina (enantiómero 1
 sustancialmente como se describió anteriormente y con referencia al ejemplo 118),
 4-{{3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil}-1-metil-1H-pirazol-3-amina (enantiómero 2
 sustancialmente como se describió anteriormente y con referencia al ejemplo 119),
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una mezcla racémica del enantiómero R y S de 5-{{3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 5-{{(3R)-3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 5-{{(3S)-3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 5-{{3-(4-cloro-2-metilfenil)piperidin-1-il}carbonil}-N-metilpiridazin-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es una mezcla racémica del enantiómero R y S de 4-{{3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il}carbonil}-1-metil-1H-pirazol-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

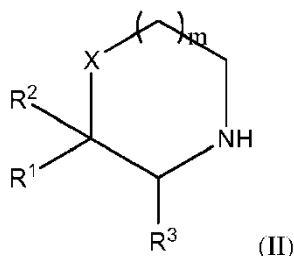
17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(((3*R*)-3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(((3*S*)-3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

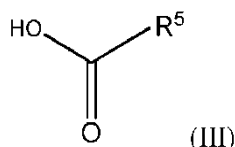
10 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-((3-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-1-il)carbonil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende

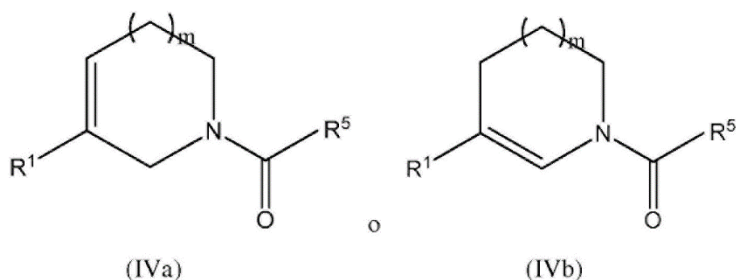
15 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



20 donde m , X , R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la fórmula (I) o una sal de los mismos, con un compuesto de fórmula



25 donde R^5 es como se define en la fórmula (I); o (ii) hidrogenar un compuesto de fórmula



30 o una mezcla de los mismos, donde m , R^1 y R^5 son como se define en la fórmula (I); y después, opcionalmente, realizar uno o más de los siguiente procedimientos:

- eliminar cualquier grupo protector
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

35 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 asociado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad del receptor de prokineticina.
- 5
23. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, trastornos cognitivos o el dolor.
- 10
24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
25. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de la demencia o las dificultades en el aprendizaje.
- 15
26. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento del dolor.