

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 732**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2013 PCT/US2013/024903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13119639**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2013 E 13746989 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2811997**

54 Título: **Prolinas/piperidinas sustituidas como antagonistas del receptor de orexina**

30 Prioridad:

07.02.2012 US 201261596062 P

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

15.06.2018

73 Titular/es:

**EOLAS THERAPEUTICS INC. (100.0%)
7445 Trigo Lane
Carlsbad, California 92009, US**

72 Inventor/es:

**KAMENECKA, THEODORE;
JIANG, RONG y
SONG, XINYI**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 672 732 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

Prolinas/piperidinas sustituidas como antagonistas del receptor de orexina

5 DECLARACIÓN DE APOYO GUBERNAMENTAL

Este trabajo fue apoyado por las subvenciones número 5 RO1 DA023915 y 1 P01 DA033622 de los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en esta invención.

10 ANTECEDENTES

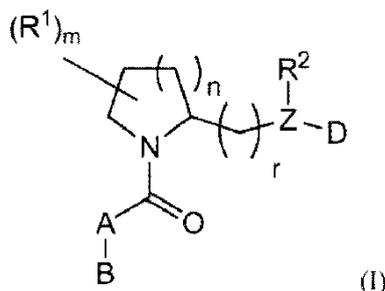
Las orexinas son una familia de péptidos homólogos que incluyen especies de orexina A, u OR-A, y orexina B u OR-B. La orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. *et al.*, Cell (1998), 92, 573-585). Las orexinas se producen en neuronas del hipotálamo lateral y se unen a al menos dos receptores distintos acoplados a proteína G, denominados receptores OX₁ y OX₂. El receptor OX₁ es selectivo para OR-A, mientras que el receptor OX₂ puede unirse tanto a OR-A como a OR-B. Las orexinas estimulan el consumo de alimentos, regulan los estados de sueño y vigilia, y pueden estar involucradas en los mecanismos neuronales del abuso de y la adicción a las drogas.

20 RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos que pueden modular la bioactividad de un receptor de orexina tal como OX₁ u OX₂, o ambos; a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención; y a procedimientos de modulación de un receptor de orexina. Además, los procedimientos de preparación de compuestos de la invención se divulgan en el presente documento. Dichos compuestos pueden incluir moléculas pequeñas no peptídicas moduladoras del receptor que pueden activar o inhibir una o más clases de receptores de orexina en el sistema nervioso humano.

En lo sucesivo, se hará referencia a un compuesto de fórmula (I),

30



donde

35 A comprende arilo o heteroarilo;

B está ausente, o comprende arilo, ariloxi, heteroarilo o heteroariloxi; donde A o B, o ambos, pueden estar independientemente sin sustituir o pueden estar independientemente mono o multisustituidos con J o con R', o ambos;

D comprende arilo, aroilo, heteroarilo o heteroarilo, donde D puede estar sin sustituir o puede estar mono o independientemente multisustituido con J o con R', o con ambos;

40 Z es N u O, siempre que cuando Z es O, R² esté ausente

R¹ comprende independientemente en cada aparición halo, oxo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), aciloxi (C₁₋₄), acilamido (C₁₋₄), haloalquilo, haloalcoxi, NR^aR^b, C(=O)NR^aR^b, C(=O)OR^a, SO₂R^a, SO₂NR^aR^b cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

45 o uno o más grupos R¹ junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillo biciclo[2.2.2], biciclo[3.3.0] o biciclo[4.3.0], donde cualquier sistema de anillo biciclo puede estar condensado en *cis* o condensado en *trans*, donde cualquier alquilo, alcoxi, sistema de anillo biciclo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo puede estar mono o independientemente multisustituido con J o R', o ambos;

50 R² comprende H, alquilo (C₁₋₄), o acilo (C₁₋₅), o R² junto con D y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo ftalimido, donde cualquier grupo alquilo, acilo o ftalimido está opcionalmente mono o independientemente

multisustituído con J o R', o ambos;

J es halógeno, alquilo (C₁-C₆), OR', CN, CF₃, OCF₃, =O, =S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, (CH₂)_{0-p}N(R')₂, (CH₂)_{0-p}SR', (CH₂)_{0-p}S(O)R', (CH₂)_{0-p}S(O)₂R', (CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R')₂, (CH₂)_{0-p}SO₃R', (CH₂)_{0-p}C(O)R', (CH₂)_{0-p}C(O)C(O)R', (CH₂)_{0-p}C(O)CH₂C(O)R', (CH₂)_{0-p}C(S)R', (CH₂)_{0-p}C(O)OR', (CH₂)_{0-p}OC(O)R', (CH₂)_{0-p}C(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}OC(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}C(S)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}NH-C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')C(O)OR', (CH₂)_{0-p}N(R')N(R')CON(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')SO₂R', (CH₂)_{0-p}N(R')SO₂N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)OR', (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)R', (CH₂)_{0-p}N(R')C(S)R', (CH₂)_{0-p}N(R')C(O)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(R')C(S)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}N(COR')COR', (CH₂)_{0-p}N(OR')R', (CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R')₂, (CH₂)_{0-p}C(O)N(OR')R' o (CH₂)_{0-p}C(=NOR)R';

donde, cada R' es independientemente en cada aparición hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂), alqueno (C₂-C₁₂), alquino (C₂-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalqueno (C₃-C₁₀), [cicloalquilo (C₃-C₁₀) o cicloalqueno (C₃-C₁₀)]-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)], arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀)-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)], heterociclo mono o bicíclico de 3-10 miembros, heterociclo mono o bicíclico de 3-10 miembros-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)], heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)], donde R' está

15 sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre J^R; o, cuando dos grupos R' están unidos a un átomo de nitrógeno o a dos átomos de nitrógeno adyacentes, los dos grupos R' junto con el átomo o átomos de nitrógeno a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros, o un sistema de anillo heterocíclico de 8 a 20 miembros, bicíclico o tricíclico, donde cualquier anillo o sistema de anillo puede contener 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo

20 que consiste en N, NR', O, S, S(O) y S(O)₂, donde cada anillo está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre J^R; donde, en cualquier sistema de anillo bicíclico o tricíclico, cada anillo está condensado linealmente, puenteado o espirocíclico, donde cada anillo es aromático o no aromático, donde cada anillo puede condensarse a un arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros, cicloalquilo (C₃-C₁₀) o heterociclo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros;

25 J^R es halógeno, OR, CN, CF₃, OCF₃, =O, =S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, (CH₂)_{0-p}N(R)₂, (CH₂)_{0-p}SR, (CH₂)_{0-p}S(O)R, (CH₂)_{0-p}S(O)₂R, (CH₂)_{0-p}S(O)₂N(R)₂, (CH₂)_{0-p}SO₃R, (CH₂)_{0-p}C(O)R, (CH₂)_{0-p}C(O)C(O)R, (CH₂)_{0-p}C(O)CH₂C(O)R, (CH₂)_{0-p}C(S)R, (CH₂)_{0-p}C(O)OR, (CH₂)_{0-p}OC(O)R, (CH₂)_{0-p}C(O)N(R)₂, (CH₂)_{0-p}OC(O)N(R)₂, (CH₂)_{0-p}C(S)N(R)₂, (CH₂)_{0-p}NH-C(O)R, (CH₂)_{0-p}N(R)N(R)C(O)R, (CH₂)_{0-p}N(R)N(R)C(O)OR, (CH₂)_{0-p}N(R)N(R)CON(R)₂, (CH₂)_{0-p}N(R)SO₂R, (CH₂)_{0-p}N(R)SO₂N(R)₂, (CH₂)_{0-p}N(R)C(O)OR, (CH₂)_{0-p}N(R)C(O)R, (CH₂)_{0-p}N(R)C(S)R, (CH₂)_{0-p}N(R)C(O)N(R)₂, (CH₂)_{0-p}N(R)C(S)N(R)₂, (CH₂)_{0-p}N(COR)COR, (CH₂)_{0-p}N(OR)R, (CH₂)_{0-p}C(=NH)N(R)₂, (CH₂)_{0-p}C(O)N(OR)R y (CH₂)_{0-p}C(=NOR)R; y,

30 R es independientemente en cada aparición hidrógeno, alquilo (C₁-C₁₂), alqueno (C₂-C₁₂), alquino (C₂-C₁₂), cicloalquilo (C₃-C₁₀), cicloalqueno (C₃-C₁₀), [cicloalquilo (C₃-C₁₀) o cicloalqueno (C₃-C₁₀)]-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)], arilo (C₆-C₁₀), arilo (C₆-C₁₀)-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)], heterociclo mono o bicíclico de 3-10 miembros, heterociclo mono o bicíclico de 3-10 miembros-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)], heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros-[alquilo (C₁-C₁₂) o alqueno (C₂-C₁₂) o alquino (C₂-C₁₂)];

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; n es 1, 2 o 3; p = 0, 1 o 2; r = 0, 1, 2 o 3;

40 o cualquier sal o hidrato de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

En diversas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto

45 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En diversas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento de modulación de un receptor de orexina, tal como OX₁ u OX₂, o ambos, que comprende poner en contacto el receptor con una cantidad o concentración efectiva de dicho compuesto.

50

El compuesto puede usarse en un procedimiento de tratamiento de una afección en un paciente donde la modulación de un receptor de orexina está médicamente indicada, comprendiendo el procedimiento administrar al paciente un compuesto de la invención en una dosis, a una frecuencia, y durante un tiempo hasta proporcionar un efecto beneficioso para el paciente. El receptor de orexina puede ser OX₁, o puede ser OX₂. En diversas

55 realizaciones, la afección puede comprender un trastorno alimentario, obesidad, alcoholismo o un trastorno relacionado con el alcohol, abuso de o adicción a las drogas, un trastorno del sueño, una disfunción cognitiva en un trastorno psiquiátrico o neurológico, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, cefalea, migraña, dolor, enfermedades gastrointestinales, epilepsia, inflamaciones, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, enfermedades

60 relacionadas con el sistema endocrino, cáncer, hipertensión, trastorno del comportamiento, trastorno del estado de

ánimo, depresión maníaca, demencia, trastorno sexual, trastorno psicosexual y nefropatía. El abuso de y la adicción a las drogas pueden incluir abuso de o adicción a la cocaína, los opiáceos las anfetaminas o la nicotina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

- 5 Tal como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- 10 El término "aproximadamente" tal como se usa en el presente documento, cuando se refiere a un valor o intervalo numérico, permite un grado de variabilidad en el valor o intervalo, por ejemplo, dentro del 10 %, o dentro del 5 % de un valor establecido o de un límite establecido de un intervalo.
- 15 Tal como se usa en el presente documento, "individuo" (como en el sujeto del tratamiento) significa tanto mamíferos como no mamíferos. Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos; primates no humanos, por ejemplo, simios y monos; y no primates, por ejemplo, perros, gatos, ganado vacuno, caballos, ovejas y cabras. Los no mamíferos incluyen, por ejemplo, peces y aves.
- 20 El término "enfermedad" o "trastorno" o "afección" se usan indistintamente, y se usan para referirse a enfermedades o afecciones en las que un receptor de orexina desempeña un papel en los mecanismos bioquímicos implicados en la enfermedad o afección de tal manera que puede conseguirse un efecto terapéuticamente beneficioso actuando sobre el receptor. "Actuar sobre" un receptor de orexina puede incluir la unión al receptor de orexina y/o la inhibición de la bioactividad del receptor de orexina.
- 25 La expresión "cantidad efectiva", cuando se usa para describir una terapia a un individuo que padece un trastorno, se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que es eficaz para inhibir o actuar sobre un receptor de orexina en los tejidos del individuo donde el receptor de orexina implicado en el trastorno es activo, donde dicha inhibición u otra acción ocurre en una medida suficiente para producir un efecto terapéutico beneficioso.
- 30 "Sustancialmente" tal como se usa el término en el presente documento significa completamente o casi completamente; por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de un componente no tiene nada del componente o contiene una cantidad traza tal que cualquier propiedad funcional relevante de la composición no se ve afectada por la presencia de la cantidad traza, o un compuesto es "sustancialmente puro" si hay solo trazas insignificantes de impurezas presentes.
- 35 "Tratar" o "tratamiento" dentro del significado en el presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno, o la curación de la enfermedad o trastorno. De manera similar, como se usa en el presente documento, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en todo o en parte, los
- 40 síntomas asociados con el trastorno o afección, o detiene o ralentiza la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva es también aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan los efectos tóxicos o perjudiciales de los compuestos de la
- 45 invención.
- 50 Por "químicamente viable" se entiende una disposición de unión o un compuesto donde no se infringen las reglas de estructura orgánica generalmente entendidas; por ejemplo, una estructura dentro de una definición de una reivindicación que contendría en ciertas situaciones un átomo de carbono pentavalente que no existiría en la naturaleza se entendería que no está dentro de la reivindicación. Las estructuras divulgadas en el presente documento, en todas sus realizaciones pretenden incluir sólo estructuras "químicamente viables", y cualquier estructura enumerada que no sea químicamente viable, por ejemplo, en una estructura mostrada con átomos o grupos variables, no pretende ser divulgada o reivindicada en el presente documento.
- 55 Cuando se especifica que un sustituyente es un átomo o átomos de identidad especificada, "o un enlace", se hace referencia a una configuración cuando el sustituyente es "un enlace", en que los grupos que son inmediatamente adyacentes al sustituyente especificado están directamente conectados entre sí en una configuración de enlace químicamente viable.
- 60 Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas de una estructura, a menos que esté

específicamente indicada una estereoquímica o una forma isomérica. Los compuestos usados en la presente invención pueden incluir isómeros ópticos enriquecidos o resueltos en cualquiera o en todos los átomos asimétricos como es evidente a partir de las representaciones, en cualquier grado de enriquecimiento. Tanto las mezclas racémicas como las diastereoméricas, así como los isómeros ópticos individuales pueden aislarse o sintetizarse para estar sustancialmente libres de sus socios enantioméricos o diastereoméricos, y todos están dentro del alcance de la invención. En diversas realizaciones, la invención puede proporcionar formas enantioméricamente puras de los compuestos reivindicados, o mezclas racémicas, o mezclas enantioméricamente enriquecidas, o (cuando está presente más de un único centro quiral), compuestos diastereoméricamente puros, o mezclas diastereoméricas en cualquier proporción relativa.

La inclusión de una forma isotópica de uno o más átomos en una molécula que es diferente de la distribución isotópica natural del átomo en la naturaleza se denomina una "forma etiquetada isotópicamente" de la molécula. Todas las formas isotópicas de átomos se incluyen como opciones en la composición de cualquier molécula, a menos que se indique una forma isotópica específica de un átomo. Por ejemplo, cualquier átomo de hidrógeno o su conjunto en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas de hidrógeno, es decir, protio (^1H), deuterio (^2H) o tritio (^3H) en cualquier combinación. De forma similar, cualquier átomo de carbono o su conjunto en una molécula puede ser cualquiera de la forma isotópica de carbonos, tales como ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , o cualquier átomo de nitrógeno o su conjunto en una molécula puede ser cualquiera de las formas isotópicas de nitrógeno, tales como ^{13}N , ^{14}N o ^{15}N . Una molécula puede incluir cualquier combinación de formas isotópicas en los átomos componentes que componen la molécula, siendo seleccionada independientemente la forma isotópica de entre cada átomo que forma la molécula. En una muestra multimolecular de un compuesto, no todas las moléculas individuales necesariamente tienen la misma composición isotópica. Por ejemplo, una muestra de un compuesto puede incluir moléculas que contienen diversas composiciones isotópicas diferentes, tal como en una muestra radioetiquetada con tritio o ^{14}C donde solo una fracción del conjunto de moléculas que componen la muestra macroscópica contiene un átomo radiactivo. También se entiende que muchos elementos que no se enriquecen artificialmente isotópicamente por sí mismos son mezclas de formas isotópicas de origen natural, tales como ^{14}N y ^{15}N , ^{32}S y ^{34}S , y así sucesivamente. Una molécula tal como se cita en el presente documento se define como que incluye formas isotópicas de todos sus elementos constituyentes en cada posición en la molécula. Como es bien conocido en la técnica, los compuestos etiquetados isotópicamente se pueden preparar mediante los procedimientos habituales de síntesis química, excepto que se sustituye una molécula precursora etiquetada isotópicamente. Los isótopos, radioetiquetados o estables, se pueden obtener mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como la generación por absorción de neutrones de un nucleido precursor en un reactor nuclear, mediante reacciones de ciclotrón, o mediante separación isotópica tal como mediante espectrometría de masas. Las formas isotópicas se incorporan a los precursores según se requiera para su uso en cualquier ruta sintética particular. Por ejemplo, ^{14}C y ^3H pueden prepararse usando neutrones generados en un reactor nuclear. Después de la transformación nuclear, ^{14}C y ^3H se incorporan a las moléculas precursoras, seguidas de una elaboración adicional según sea necesario.

La expresión "grupo protector de amino" o "protegido en N" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino frente a reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis y que pueden eliminarse posteriormente para revelar la amina. Los grupos protectores de amino comúnmente usados se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª Edición, 1999). Los grupos protectores de amino incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y similares; grupos sulfonilo tales como benzenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos alcoxi- o ariloxi-carbonilo (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Los grupos protectores de amina también incluyen grupos protectores de amino cíclicos tales como ftaloilo y ditiosuccinimidilo, que incorporan el nitrógeno amino en un heterociclo. Típicamente, los grupos protectores de amino incluyen formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, fenilsulfonilo, Alloc, Teoc, bencilo, Fmoc, Boc y Cbz. Está dentro de la experiencia del experto en la materia seleccionar y usar el grupo protector de amino apropiado para la tarea sintética en cuestión.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" o "protegido en O" tal como se usa en el presente documento se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo OH frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos y que pueden eliminarse posteriormente para revelar la amina. Los grupos protectores de hidroxilo usados comúnmente se describen en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, (3ª Edición, 1999). Los grupos protectores de hidroxilo incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y similares; grupos sulfonilo tales como benenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos aciloxi (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonil (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Está dentro de la experiencia del experto en la materia seleccionar y usar el grupo protector de hidroxilo apropiado para la tarea sintética en cuestión.

20 Un grupo o procedimiento "activador de carboxilo", tal como se usa la expresión en el presente documento, se refiere a un grupo que reemplaza al grupo hidroxilo de un carboxilo para formar una especie que experimenta más fácilmente reacciones con reactivos nucleófilos tales como alcoholes y aminas. Un ejemplo es un haluro de acilo, tal como un cloruro de ácido, que se activa para reacciones que conducen a la formación de ésteres y amidas. Otro ejemplo es un N-hidroxiéster de un ácido carboxílico, tal como un éster de N-hidroxisuccinimida, o un éster de N-hidroxibenzotriazol. Otro ejemplo es una carbodiimida que reacciona con el grupo hidroxilo de un grupo carboxilo para formar una O-acilisourea, que de este modo se activa para la reacción posterior con un nucleófilo.

En general, "sustituido" se refiere a un grupo orgánico tal como se define en el presente documento en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenidos en él se reemplazan por uno o más enlaces a un átomo distinto de hidrógeno tal como, pero sin limitarse a, un halógeno (es decir, F, Cl, Br e I); un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, grupos aralquiloxi, grupos oxo(carbonilo), grupos carboxilo que incluyen ácidos carboxílicos, carboxilatos y ésteres de carboxilato; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos sulfuro de alquilo y arilo, grupos sulfóxido, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfonamida; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, hidroxilaminas, nitrilos, grupos nitro, N-óxidos, hidrazidas, azidas y enaminas; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. Los ejemplos no limitantes de sustituyentes que se pueden unir a un átomo de carbono sustituido (u otro) incluyen F, Cl, Br, I, OR', OC(O)N(R')₂, CN, NO, NO₂, ONO₂, azida, CF₃, OCF₃, R', O (oxo), S (tiono), C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, N(R')₂, SR', SOR', SO₂R', SO₂N(R')₂, SO₃R', C(O)R', C(O)C(O)R', C(O)CH₂C(O)R', C(S)R', C(O)OR', OC(O)R', C(O)N(R')₂, OC(O)N(R')₂, C(S)N(R')₂, (CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R', (CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂, N(R')N(R')C(O)R', N(R')N(R')C(O)OR', N(R')N(R')CON(R')₂, N(R')SO₂R', N(R')SO₂N(R')₂, N(R')C(O)OR', N(R')C(O)R', N(R')C(S)R', N(R')C(O)N(R')₂, N(R')C(S)N(R')₂, N(COR')COR', N(OR')R', C(=NH)N(R')₂, C(O)N(OR')R', o C(=NOR')R' donde R' puede ser hidrógeno o un resto basado en carbono, y donde el resto basado en carbono puede estar, a su vez, sustituido adicionalmente.

45 Cuando un sustituyente es monovalente, tal como, por ejemplo, F o Cl, está unido al átomo que está sustituyendo mediante un enlace sencillo. Cuando un sustituyente es más que monovalente, tal como O, que es divalente, puede unirse al átomo al que está sustituyendo mediante más de un enlace, es decir, un sustituyente divalente está unido mediante un doble enlace; por ejemplo, un C sustituido con O forma un grupo carbonilo, C=O, que también se puede escribir como "CO", "C(O)" o "C(=O)", donde el C y el O están unidos con doble enlace. Cuando un átomo de carbono está sustituido con un grupo de oxígeno con doble enlace (=O), el sustituyente de oxígeno se denomina grupo "oxo". Cuando un sustituyente divalente tal como NR está unido por doble enlace a un átomo de carbono, el grupo C(=NR) resultante se denomina grupo "imino". Cuando un sustituyente divalente tal como S está unido por doble enlace a un átomo de carbono, el grupo resultante C(=S) se denomina grupo "tiocarbonilo".

55 Como alternativa, un sustituyente divalente tal como O, S, C(O), S(O) o S(O)₂ puede estar conectado por dos enlaces sencillos a dos átomos de carbono diferentes. Por ejemplo, O, un sustituyente divalente, se puede unir a cada uno de dos átomos de carbono adyacentes para proporcionar un grupo epóxido, o el O puede formar un grupo éter puente, denominado un grupo "oxi", entre átomos de carbono adyacentes o no adyacentes, por ejemplo que puentea los 1,4-carbonos de un grupo ciclohexilo para formar un sistema [2.2.1]-oxabiciclo. Además, cualquier sustituyente puede unirse a un átomo de carbono u otro mediante un enlazador, tal como (CH₂)_n o (CR'₂)_n donde n

es 1, 2, 3 o más, y cada R' se selecciona independientemente.

Los grupos C(O) y S(O)₂ se pueden unir a uno o dos heteroátomos, tales como nitrógeno, en lugar de a un átomo de carbono. Por ejemplo, cuando un grupo C(O) está unido a un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, el grupo resultante se denomina "amida" o "carboxamida". Cuando un grupo C(O) está unido a dos átomos de nitrógeno, el grupo funcional se denomina urea. Cuando un grupo S(O)₂ está unido a un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, la unidad resultante se denomina "sulfonamida". Cuando un grupo S(O)₂ está unido a dos átomos de nitrógeno, la unidad resultante se denomina "sulfamato".

Los grupos alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo y cicloalquenilo sustituidos, así como otros grupos sustituidos, también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno están reemplazados por uno o más enlaces, incluyendo enlaces dobles o triples, a un átomo de carbono, o a un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, oxígeno en grupos carbonilo (oxo), carboxilo, éster, amida, imida, uretano y urea; y nitrógeno en iminas, hidroximinas, oximas, hidrazonas, amidinas, guanidinas y nitrilos.

Los grupos de anillo sustituidos tales como los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también incluyen anillos y sistemas de anillos condensados en los que un enlace a un átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo de carbono. Por lo tanto, los grupos cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo sustituidos también pueden estar sustituidos con grupos alquilo, alquenilo y alquínilo, como se definen en el presente documento.

Por un "sistema de anillo" tal como se usa la expresión en el presente documento, se entiende un resto que comprende uno, dos, tres o más anillos, que pueden sustituirse con grupos no de anillo o con otros sistemas de anillos, o ambos, que pueden ser completamente saturados, parcialmente insaturados, completamente insaturados o aromáticos, y cuando el sistema de anillo incluye más de un anillo, los anillos pueden condensarse, formar puentes o ser espirocíclicos. Por "espirocíclico" se entiende la clase de estructuras donde dos anillos están condensados en un único átomo de carbono tetraédrico, como es bien conocido en la técnica.

Con respecto a cualquiera de los grupos descritos en el presente documento, que contienen uno o más sustituyentes, se entiende, por supuesto, que dichos grupos no contienen ninguna sustitución o patrón de sustitución que sea estéricamente poco práctico y/o sintéticamente no viable. Además, los compuestos de este objeto divulgado incluyen todos los isómeros estereoquímicos que surgen de la sustitución de estos compuestos.

Los sustituyentes seleccionados dentro de los compuestos descritos en el presente documento están presentes en un grado recursivo. En este contexto, "sustituyente recursivo" significa que un sustituyente puede reproducir otro ejemplo de sí mismo. Debido a la naturaleza recursiva de dichos sustituyentes, teóricamente, un gran número puede estar presente en cualquier reivindicación dada. Un experto en la materia de la química médica y la química orgánica entiende que el número total de dichos sustituyentes está razonablemente limitado por las propiedades deseadas del compuesto pretendido. Dichas propiedades incluyen, por ejemplo y sin limitación, propiedades físicas tales como peso molecular, solubilidad o log P, propiedades de aplicación tales como actividad contra la diana pretendida, y propiedades prácticas tales como facilidad de síntesis.

Los sustituyentes recursivos son un aspecto pretendido del objeto divulgado. Un experto en la materia de la química médica y orgánica entiende la versatilidad de dichos sustituyentes. En la medida en que los sustituyentes recursivos estén presentes en una reivindicación del objeto divulgado, el número total se debe determinar como se ha descrito anteriormente.

Los grupos alquilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y grupos cicloalquilo que tienen de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y típicamente de 1 a 12 carbonos o, en algunas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen aquellos con de 1 a 8 átomos de carbono tales como grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero no se limitan a, grupos isopropilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, neopentilo, isopentilo y 2,2-dimetilpropilo. Los grupos alquilo sustituidos representativos se pueden sustituir una o más veces con cualquiera de los grupos enumerados anteriormente, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi y halógeno.

Los grupos cicloalquilo son grupos alquilo cíclicos tales como, pero sin limitarse a, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede tener de 3 a aproximadamente 8-12 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 4, 5, 6 o 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como,

- pero sin limitarse a, grupos norbornilo, adamantilo, bornilo, canfenilo, isocampilo y carenilo, y anillos condensados tales como, pero sin limitarse a, decalinilo y similares. Los grupos cicloalquilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero
- 5 sin limitarse a, grupos ciclohexilo 2,2-, 2,3-, 2,4- 2,5- o 2,6-disustituidos o grupos norbornilo o cicloheptilo mono, di o trisustituidos, que pueden estar sustituidos con, por ejemplo, grupos amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, nitro, tio, alcoxi y halógeno. El término "cicloalquenilo" solo o en combinación indica un grupo alquenilo cíclico.
- Los términos "carbocíclico", "carbociclilo" y "carbociclo" indican una estructura de anillo donde los átomos del anillo
- 10 son carbono, tal como un grupo cicloalquilo o un grupo arilo. En algunas realizaciones, el carbociclo tiene de 3 a 8 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo es 4, 5, 6 o 7. A menos que se indique específicamente lo contrario, el anillo carbocíclico puede sustituirse con tantos como N-1 sustituyentes donde N es el tamaño del anillo carbocíclico con, por ejemplo, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, arilo, hidroxilo, ciano, carboxilo, heteroarilo, heterociclilo, nitro, tio, alcoxi y halógeno, u otros grupos tal como se
- 15 ha enumerado anteriormente. Un anillo de carbociclilo puede ser un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo o un anillo de arilo. Un carbociclilo puede ser monocíclico o policíclico, y si es policíclico, cada anillo puede ser independientemente un anillo de cicloalquilo, un anillo de cicloalquenilo o un anillo de arilo.
- Los grupos (cicloalquil)alquilo, también denominados cicloalquilalquilo, son grupos alquilo tal como se han definido
- 20 anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente.
- Los grupos alquenilo incluyen grupos alquilo lineales y ramificados y grupos alquilo cíclicos tal como se ha definido anteriormente, excepto que existe al menos un doble enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos
- 25 alquenilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, butadienilo, pentadienilo y hexadienilo, entre otros.
- Los grupos cicloalquenilo incluyen grupos cicloalquilo que tienen al menos un doble enlace entre 2 carbonos. De este modo, por ejemplo, los grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, grupos ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclohexadienilo. Los grupos cicloalquenilo pueden tener de 3 a aproximadamente 8-12 miembros del anillo, mientras que en otras realizaciones el número de átomos de carbono del anillo varía de 3 a 5, 6 o 7. Los grupos cicloalquilo incluyen además grupos cicloalquilo policíclicos tales como, pero sin limitarse a, grupos norbornilo,
- 30 adamantilo, bornilo, canfenilo, isocampilo y carenilo, y anillos condensados tales como, pero sin limitarse a, decalinilo y similares, con la condición de que incluyan al menos un doble enlace dentro de un anillo. Los grupos cicloalquenilo también incluyen anillos que están sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se ha definido anteriormente.
- Los grupos (cicloalquenil)alquilo son grupos alquilo tal como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono del grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo cicloalquenilo tal como se ha definido
- 40 anteriormente.
- Los grupos alquinilo incluyen grupos alquilo de cadena lineal y ramificada, excepto que existe al menos un triple
- 45 enlace entre dos átomos de carbono. Por lo tanto, los grupos alquinilo tienen de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y típicamente de 2 a 12 átomos de carbono o, en algunas realizaciones, de 2 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) y -CH₂C≡C(CH₂CH₃) entre otros.
- El término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo estable de cadena lineal o ramificada que consiste en el número indicado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en O, N, y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar
- 50 opcionalmente cuaternizado. Los uno o más heteroátomos se pueden colocar en cualquier posición del grupo heteroalquilo, incluido entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al que está unido, así como unido al átomo de carbono más distal en el grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen: -O-CH₂-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(=O)-CH₃, y -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ o -CH₂-CH₂-S-S-CH₃.
- 60 Un anillo de "cicloheteroalquilo" es un anillo de cicloalquilo que contiene al menos un heteroátomo. Un anillo de

cicloheteroalquilo también se puede denominar un "heterociclilo", descrito a continuación.

El término "heteroalqueno" por sí mismo o en combinación con otro término significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo hidrocarburo monoinsaturado o diinsaturado de cadena lineal o ramificada estable que consiste en el número indicado de átomos de carbono y uno o dos heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste de O, N y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Se pueden colocar hasta dos heteroátomos consecutivamente. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

Los grupos arilo son hidrocarburos aromáticos cíclicos que no contienen heteroátomos en el anillo. Por lo tanto, los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos fenilo, azuleno, heptaleno, bifenilo, indaceno, fluoreno, fenanteno, trifenileno, pireno, naftaleno, criseeno, bifenileno, antraceno y naftilo. En algunas realizaciones, los grupos arilo contienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 carbonos en las porciones de anillo de los grupos. Los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos, tal como se ha definido anteriormente. Los grupos arilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tal como, pero sin limitarse a, grupos fenilo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-sustituidos o grupos naftilo 2-8 sustituidos, que pueden estar sustituido con grupos de carbono o no carbono tales como los enumerados anteriormente.

Los grupos aralquilo son grupos alquilo tal como se han definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza por un enlace a un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente. Los grupos aralquilo representativos incluyen grupos bencilo y feniletilo y grupos (cicloalquilaril)alquilo condensados tales como 4-etil-indanilo. El grupo aralqueno son grupos alqueno tal como se ha definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo arilo tal como se ha definido anteriormente.

Un grupo "arilo", tal como se usa el término en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido mediante un grupo carbonilo exocíclico, tal como un grupo benzoilo.

Los grupos heterociclilo o el término "heterociclilo" incluyen compuestos de anillo aromáticos y no aromáticos que contienen 3 o más miembros del anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, N, O y S. Por lo tanto, un heterociclilo puede ser un cicloheteroalquilo, o un heteroarilo, o si es policíclico, cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los grupos heterociclilo incluyen de 3 a aproximadamente 20 miembros del anillo, mientras que otros de dichos grupos tienen de 3 a aproximadamente 15 miembros del anillo. Un grupo heterociclilo designado como heterociclilo C_2 puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, y así sucesivamente. Del mismo modo, un heterociclilo C_4 puede ser un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, y así sucesivamente. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos suma hasta igualar el número total de átomos en el anillo. Un anillo heterociclilo también puede incluir uno o más dobles enlaces. Un anillo heteroarilo es una realización de un grupo heterociclilo. La frase "grupo heterociclilo" incluye especies de anillo condensadas que incluyen aquellas que comprenden grupos condensados aromáticos y no aromáticos. Por ejemplo, un anillo de dioxolano y un sistema de anillo de benzodioxolano (sistema de anillo de metilendioxifenilo) son ambos grupos heterociclilo dentro del significado en el presente documento. La frase también incluye sistemas de anillo policíclicos que contienen un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, quinuclidilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sin sustituir, o pueden estar sustituidos tal como se ha descrito anteriormente. Los grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitarse a, grupos pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolilo, dihidroindolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftaleno, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos heterociclilo sustituidos representativos pueden estar monosustituidos o sustituidos más de una vez, tales como, pero sin limitarse a, grupos piperidinilo o quinolinilo, que están 2, 3, 4, 5 o 6-sustituidos o disustituidos con grupos tales como los enumerados anteriormente.

Los grupos heteroarilo son compuestos de anillo aromático que contienen 5 o más miembros del anillo, de los cuales, uno o más es un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, N, O y S; por ejemplo, los anillos de heteroarilo pueden tener de 5 a aproximadamente 8-12 miembros del anillo. Un grupo heteroarilo es una variedad de un grupo heterociclilo que posee una estructura electrónica aromática. Un grupo heteroarilo designado como heteroarilo C_2 puede ser un anillo de 5 miembros con dos átomos de carbono y tres heteroátomos, un anillo de 6 miembros con dos átomos de carbono y cuatro heteroátomos, y así sucesivamente. Del mismo modo, un heteroarilo C_4 puede ser

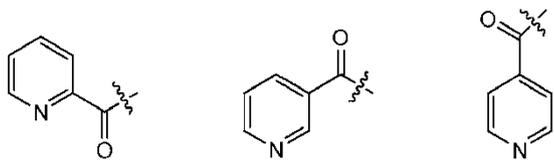
un anillo de 5 miembros con un heteroátomo, un anillo de 6 miembros con dos heteroátomos, y así sucesivamente. El número de átomos de carbono más el número de heteroátomos suma hasta igualar el número total de átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitarse a, grupos tales como grupos pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, azabenzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tianaftalenilo, purinilo, xantinilo, adeninilo, guaninilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, quinoxalinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir, o pueden estar sustituidos con grupos tal como se ha descrito anteriormente. Los grupos heteroarilo sustituidos representativos pueden estar sustituidos una o más veces con grupos tales como los enumerados anteriormente.

10

Un grupo "heteroarilo", tal como se usa el término en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo unido mediante un grupo carbonilo exocíclico, análogo a un grupo benzoilo, pero donde el anillo de fenilo del grupo benzoilo está reemplazado por un grupo heteroarilo.

15 Varios sinónimos se pueden usar en toda la denominación de grupos heteroarilo, entre otros. Tal como se usa en el presente documento, el término "piridilo" es sinónimo de "piridinilo", el término "quinolilo" es sinónimo del término "quinolinilo", y así sucesivamente. El término "ftalimidoilo" o "ftalimido" se refiere a un grupo ftalimida unido por su átomo de nitrógeno. El término "piridoilo" se refiere a un grupo piridilcarbonilo; el término "quinoloilo" se refiere a un grupo quinolilcarbonilo, y así sucesivamente. El grupo carbonilo se puede disponer en cualquier posición; por ejemplo, para "piridoilo", se indica cualquiera de las siguientes estructuras:

20



donde una línea ondulada indica un punto de unión. De forma similar, el término "quinoloilo" se refiere a un anillo de quinolina que porta un grupo carbonilo en cualquier posición de sustitución químicamente viable, el término "isoquinoloilo" se refiere a un anillo de isoquinolina que porta un grupo carbonilo en cualquier posición de sustitución químicamente viable, y así sucesivamente.

25

Los ejemplos adicionales de grupos arilo y heteroarilo incluyen, pero sin limitarse a, fenilo, bifenilo, indenilo, naftilo (1-naftilo, 2-naftilo), N-hidroxitetrazolilo, N-hidroxitriazolilo, N-hidroxiimidazolilo, antracenoilo (1-antracenoilo, 2-antracenoilo, 3-antracenoilo), tiofenilo (2-tienilo, 3-tienilo), furilo (2-furilo, 3-furilo), indolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, fluorenilo, xantenilo, isoindano, benzhidrilo, acridinilo, tiazolilo, pirrolilo (2-pirrolilo), pirazolilo (3-pirazolilo), imidazolilo (1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), triazolilo (1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo), oxazolilo (2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), tiazolilo (2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), piridilo (2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), pirazinilo, piridazinilo (3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo), quinolilo (2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo, 8-quinolilo), isoquinolilo (1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo, 8-isoquinolilo), benzo[b]furanilo (2-benzo[b]furanilo, 3-benzo[b]furanilo, 4-benzo[b]furanilo, 5-benzo[b]furanilo, 6-benzo[b]furanilo, 7-benzo[b]furanilo), 2,3-dihidro-benzo[b]furanilo (2-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]furanilo), benzo[b]tiofenilo (2-benzo[b]tiofenilo, 3-benzo[b]tiofenilo, 4-benzo[b]tiofenilo, 5-benzo[b]tiofenilo, 6-benzo[b]tiofenilo, 7-benzo[b]tiofenilo), 2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo, (2-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 3-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 4-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 5-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 6-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), 7-(2,3-dihidro-benzo[b]tiofenilo), indolilo (1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, 7-indolilo), indazol (1-indazolilo, 3-indazolilo, 4-indazolilo, 5-indazolilo, 6-indazolilo, 7-indazolilo), bencimidazolilo (1-bencimidazolilo, 2-bencimidazolilo, 4-bencimidazolilo, 5-bencimidazolilo, 6-bencimidazolilo, 7-bencimidazolilo, 8-bencimidazolilo), benzoxazolilo (1-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo), benzotiazolilo (1-benzotiazolilo, 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo, 7-benzotiazolilo), carbazolilo (1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo, 5H-dibenz[b,f]azepina (5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo), 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-1-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-2-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-3-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-4-ilo, 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepin-5-ilo), y similares.

55 Los grupos heterociclilalquilo son grupos alquilo tal como se han definido anteriormente en los que un enlace de

hidrógeno o carbono de un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente se reemplaza con un enlace a un grupo heterociclilo tal como se ha definido anteriormente. Los grupos heterocicliclialquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, furan-2-il metilo, furan-3-il metilo, piridin-3-il metilo, tetrahidrofuran-2-il etilo e indol-2-il propilo.

- 5 Los grupos heteroarilalquilo son grupos alquilo tal como se han definido anteriormente en los que un enlace de hidrógeno o carbono de un grupo alquilo se reemplaza con un enlace a un grupo heteroarilo tal como se ha definido anteriormente.

El término "alcoxi" se refiere a un átomo de oxígeno conectado a un grupo alquilo, incluyendo un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi lineales incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi ramificado incluyen, pero sin limitarse a, isopropoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, isopentiloxi, isohexiloxi y similares. Los ejemplos de alcoxi cíclico incluyen, pero sin limitarse a, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. Un grupo alcoxi puede incluir de uno a aproximadamente 12-20 átomos de carbono unidos al átomo de oxígeno, y puede incluir además enlaces dobles o triples, y también puede incluir heteroátomos. Por ejemplo, un grupo aliloxi es un grupo alcoxi dentro del significado en el presente documento. Un grupo metoxietoxi es también un grupo alcoxi dentro del significado en el presente documento, como lo es un grupo metilendioxo en un contexto en el que dos átomos adyacentes de una estructura están sustituidos con el mismo.

- 20 Los términos "halo" o "halógeno" o "haluro" por sí mismos o como parte de otro sustituyente significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente, flúor, cloro o bromo.

Un grupo "haloalquilo" incluye grupos monohaloalquilo, grupos polihaloalquilo donde todos los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes, y grupos perhaloalquilo, donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, tales como flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen trifluorometilo, 1,1-dicloroetilo, 1,2-dicloroetilo, 1,3-dibromo-3,3-difluoropropilo, perfluorobutilo y similares.

Un grupo "haloalcoxi" incluye grupos monohaloalcoxi, grupos polihaloalcoxi donde todos los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes, y grupos perhaloalcoxi, donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, tales como flúor. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen trifluorometoxi, 1,1-dicloroetoxi, 1,2-dicloroetoxi, 1,3-dibromo-3,3-difluoropropoxi, perfluorobutoxi y similares.

El término "perfluoroalquilo (C_x-C_y)", donde $x < y$, significa un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Se prefiere perfluoroalquilo (C_1-C_6), más preferido es perfluoroalquilo (C_1-C_3), lo más preferido es $-CF_3$.

El término "perfluoroalquileno (C_x-C_y)", donde $x < y$, significa un grupo alquilo con un mínimo de x átomos de carbono y un máximo de y átomos de carbono, donde todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. Se prefiere perfluoroalquileno (C_1-C_6), más preferido es perfluoroalquileno (C_1-C_3), lo más preferido es $-CF_2-$.

Los términos "ariloxi" y "arilalcoxi" se refieren, respectivamente, a un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno y a un grupo aralquilo unido al átomo de oxígeno en el resto alquilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenoxi, naftiloxi y benciloxi.

Un grupo "acilo" tal como se usa el término en el presente documento se refiere a un grupo que contiene un resto carbonilo donde el grupo está unido a través del átomo de carbono del carbonilo. El átomo de carbono del carbonilo también está unido a otro átomo de carbono, que puede ser parte de un grupo alquilo, arilo, aralquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclialquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o similares. En el caso especial donde el átomo de carbono del carbonilo está unido a un hidrógeno, el grupo es un grupo "formilo", un grupo acilo tal como se define el término en el presente documento. Un grupo acilo puede incluir de 0 a aproximadamente 12-20 átomos de carbono adicionales unidos al grupo carbonilo. Un grupo acilo puede incluir enlaces dobles o triples dentro del significado en el presente documento. Un grupo acrililo es un ejemplo de un grupo acilo. Un grupo acilo también puede incluir heteroátomos dentro del significado en el presente documento. Un grupo nicotinoilo (piridil-3-carbonilo) es un ejemplo de un grupo acilo dentro del significado en el presente documento. Otros ejemplos incluyen grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo, piridilacetilo, cinamoilo y acrililo y similares. Cuando el grupo que contiene el átomo de carbono que está unido al átomo de carbono del carbonilo contiene un halógeno, el grupo se denomina grupo "haloacilo". Un ejemplo es un grupo trifluoroacetilo.

El término "amina" incluye aminas primarias, secundarias y terciarias que tienen, por ejemplo, la fórmula $N(\text{grupo})_3$

donde cada grupo puede ser independientemente H o no H, tal como alquilo, arilo y similares. Las aminas incluyen, pero sin limitarse a, R-NH₂, por ejemplo, alquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas; R₂NH donde cada R se selecciona independientemente, tal como dialquilaminas, diarilaminas, aralquilaminas, heterociclicilaminas y similares; y R₃N donde cada R se selecciona independientemente, tal como trialquilaminas, dialquiladlaminas, alquildiarilaminas, triarilaminas y similares. El término "amina" también incluye iones amonio, tal como se usan en el presente documento.

Un grupo "amino" es un sustituyente de forma -NH₂, -NHR, -NR₂, -NR₃⁺, donde cada R se selecciona independientemente, y formas protonadas de cada uno, excepto para -NR₃⁺, que no puede protonarse. Por consiguiente, cualquier compuesto sustituido con un grupo amino se puede considerar una amina. Un "grupo amino" dentro del significado en el presente documento puede ser un grupo amino primario, secundario, terciario o cuaternario. Un grupo "alquilamino" incluye un grupo monoalquilamino, dialquilamino y trialquilamino.

Un ion "amonio" incluye el ion amonio NH₄⁺ sin sustituir, pero a menos que se especifique lo contrario, también incluye cualquier forma de amina protonada o cuaternizada. De este modo, el clorhidrato de trimetilamonio y el cloruro de tetrametilamonio son ambos iones amonio y aminas, dentro del significado en el presente documento.

El término "amida" (o "amido") incluye grupos C- y N-amida, es decir, grupos -C(O)NR₂ y NRC(O)R, respectivamente. Los grupos amida por lo tanto incluyen, pero sin limitarse a, grupos carboxamida primarios (-C(O)NH₂) y grupos formamida (-NHC(O)H). Un grupo "carboxamido" es un grupo de la fórmula C(O)NR₂, donde R puede ser H, alquilo, arilo, etc.

El término "azida" se refiere a un grupo N₃. Una "azida" puede ser una azida orgánica o puede ser una sal del anión azida (N₃⁻). El término "nitro" se refiere a un grupo NO₂ unido a un resto orgánico. El término "nitroso" se refiere a un grupo NO unido a un resto orgánico. El término nitrato se refiere a un grupo ONO₂ unido a un resto orgánico o a una sal del anión nitrato (NO₃⁻).

El término "uretano" ("carbamoilo" o "carbamilo") incluye grupos N- y O-uretano, es decir, grupos -NRC(O)OR y -OC(O)NR₂, respectivamente.

El término "sulfonamida" (o "sulfonamido") incluye grupos S- y N-sulfonamida, es decir, grupos -SO₂NR₂ y NRSO₂R, respectivamente. Los grupos sulfonamida incluyen, por lo tanto, pero no se limitan a, grupos sulfamoilo (-SO₂NH₂). Se entiende que una estructura de organosulfuro representada por la fórmula -S(O)(NR) se refiere a una sulfoximina, donde tanto los átomos de oxígeno como los de nitrógeno están unidos al átomo de azufre, que también está unido a dos átomos de carbono.

El término "amidina" o "amidino" incluye grupos de la fórmula -C(NR)NR₂. Típicamente, un grupo amidino es -C(NH)NH₂.

El término "guanidina" o "guanidino" incluye grupos de la fórmula -NRC(NR)NR₂. Típicamente, un grupo guanidino es -NHC(NH)NH₂.

La invención puede proporcionar una forma de sal de un compuesto de la invención, es decir, una estructura tal como se muestra, pero en forma de una sal, tal como una sal de una amina y un ácido. Los compuestos de la invención pueden ser aminas, y como tales pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales pueden usarse como formas de dosificación para pacientes, en cuyo caso las sales son "sales farmacéuticamente aceptables", o pueden ser sales formadas con cualquier ácido que sea útil, por ejemplo, en el procesamiento químico. Una "sal" tal como es bien conocida en la técnica incluye un compuesto orgánico tal como un ácido carboxílico, un ácido sulfónico o una amina, en forma iónica, en combinación con un contraión. Por ejemplo, los ácidos en su forma aniónica pueden formar sales con cationes tales como cationes metálicos, por ejemplo sodio, potasio y similares; con sales de amonio tales como NH₄⁺ o los cationes de diversas aminas, que incluyen sales de tetraalquilamonio tales como tetrametilamonio u otros cationes tales como trimetilsulfonio y similares. Una sal "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" es una sal formada a partir de un ion que ha sido aprobado para el consumo humano y generalmente no es tóxico, tal como una sal de cloruro o una sal de sodio. Un "zwitterión" es una sal interna tal que se puede formar en una molécula que tiene al menos dos grupos ionizables, uno que forma un anión y el otro un catión, que sirven para equilibrarse entre sí. Por ejemplo, aminoácidos tales como la glicina pueden existir en una forma zwitteriónica. Un "zwitterión" es una sal dentro del significado en el presente documento. Los compuestos de la presente invención pueden asumir la forma de sales. El término "sales" abarca sales de adición de ácidos libres o bases libres que son compuestos de la invención. Las sales pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables". La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que

poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que proporciona utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente inaceptables pueden, no obstante, poseer propiedades tales como alta cristalinidad, que tienen utilidad en la puesta en práctica de la presente invención, tal como utilidad por ejemplo en el proceso de síntesis, purificación o formulación de compuestos de la invención.

5

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar de clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales incluyen ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, trifluorometanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, p-toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactérico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente inaceptables incluyen, por ejemplo, percloratos y tetrafluoroboratos.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas que incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos y de metales de transición tales como, por ejemplo, sales de calcio, magnesio, potasio, sodio y zinc. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables también incluyen sales orgánicas preparadas a partir de aminas básicas tales como, por ejemplo, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente inaceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Aunque las sales farmacéuticamente inaceptables generalmente no son útiles como medicamentos, dichas sales pueden ser útiles, por ejemplo, como productos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula (I), por ejemplo en su purificación por recristalización. Todas estas sales pueden prepararse por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de acuerdo con la fórmula (I) haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto de acuerdo con la fórmula (I). La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de ácido y/o de base inorgánicas u orgánicas no tóxicas, véase, por ejemplo, *Litet al.*, Salt Selection for Basic Drugs (1986), Int. J. Pharm., 33, 201-217.

30

Un "hidrato" es un compuesto que existe en una composición con moléculas de agua. La composición puede incluir agua en cantidades estequiométricas, tales como un monohidrato o un dihidrato, o puede incluir agua en cantidades aleatorias. Tal como se usa el término en el presente documento, un "hidrato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución acuosa, aunque puede estar hidratado, no es un hidrato tal como se usa el término en el presente documento.

35

Un "solvato" es una composición similar, excepto que un disolvente distinto al agua reemplaza al agua. Por ejemplo, el metanol o el etanol pueden formar un "alcoholato", que de nuevo puede ser estequiométrico o no estequiométrico. Tal como se usa el término en el presente documento, un "solvato" se refiere a una forma sólida, es decir, un compuesto en solución en un disolvente, aunque puede estar solvatado, no es un solvato tal como se usa el término en el presente documento.

40

Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si X se describe como seleccionado de entre el grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, las reivindicaciones de que X es bromo y las reivindicaciones de que X es bromo y cloro están completamente descritas. Además, cuando las características o aspectos de la invención se describen en términos de grupos de Markush, los expertos en la materia reconocerán que la invención también se describe en términos de cualquier combinación de miembros individuales o subgrupos de miembros de grupos de Markush. De este modo, por ejemplo, si X se describe como seleccionado de entre el grupo que consiste en bromo, cloro y yodo, e Y se describe como seleccionado de entre el grupo que consiste en metilo, etilo y propilo, las reivindicaciones de que X es bromo e Y es metilo están completamente descritas.

50

La presente invención abarca además compuestos aislados de acuerdo con la fórmula (I). La expresión "compuesto aislado" se refiere a una preparación de un compuesto de fórmula (I), o una mezcla de compuestos de acuerdo con la fórmula (I), donde el compuesto aislado se ha separado de los reactivos usados, y/o subproductos formados, en la síntesis del compuesto o compuestos. "Aislada" no significa que la preparación sea técnicamente pura (homogénea), sino que es suficientemente pura para formar compuestos en una forma en la que pueda usarse terapéuticamente. Preferentemente, un "compuesto aislado" se refiere a una preparación de un compuesto de fórmula (I) o una mezcla de compuestos de acuerdo con la fórmula (I), que contiene el compuesto o mezcla de compuestos nombrada de

60

acuerdo con la fórmula (I) en una cantidad de al menos el 10 por ciento en peso del peso total. Preferentemente, la preparación contiene el compuesto o mezcla de compuestos nombrada en una cantidad de al menos el 50 por ciento en peso del peso total; más preferentemente al menos el 80 por ciento en peso del peso total; y de la forma más preferentemente al menos el 90 por ciento, al menos el 95 por ciento o al menos el 98 por ciento en peso del peso total de la preparación. Los compuestos de la invención y los compuestos intermedios se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción y extracción líquido-líquido, extracción en fase sólida, destilación, recristalización o cromatografía, incluyendo cromatografía en columna ultrarrápida o HPLC.

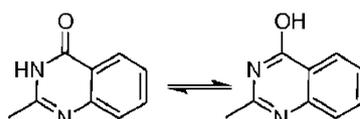
Isomería y tautomería en compuestos de la invención

10 Tautomería

Dentro de la presente invención, debe entenderse que un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomería mediante el cual dos compuestos químicos son capaces de fácil interconversión intercambiando un átomo de hidrógeno entre dos átomos, a cualquiera de los cuales forma un enlace covalente. Dado que los compuestos tautoméricos existen en equilibrio móvil entre sí, pueden considerarse formas isoméricas diferentes del mismo compuesto. Debe entenderse que los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautoméricas. Sin embargo, también debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautomérica, y no se limita simplemente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro de los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautoméricas y debe entenderse que la memoria descriptiva abarca todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos extraídos, no sólo aquellas formas que ha sido conveniente mostrar gráficamente en el presente documento. Por ejemplo, la tautomería puede ser exhibida por un grupo pirazolilo unido como se indica por la línea ondulada. Aunque ambos sustituyentes se denominarían un grupo 4-pirazolilo, es evidente que un átomo de nitrógeno diferente porta el átomo de hidrógeno en cada estructura.



Dicha tautomería también puede producirse con pirazoles sustituidos tales como 3-metil, 5-metil o 3,5-dimetilpirazoles, y similares. Otro ejemplo de tautomería es la tautomería de amido-imido (lactama-lactima cuando es cíclica), tal como se ve en compuestos heterocíclicos que portan un átomo de oxígeno en anillo adyacente a un átomo de nitrógeno en el anillo. Por ejemplo, el equilibrio:



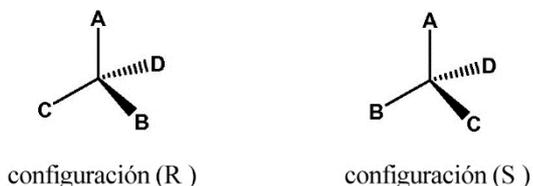
es un ejemplo de tautomería. Por consiguiente, una estructura representada en el presente documento como un tautómero pretende incluir también el otro tautómero.

Isomería óptica

Se entenderá que, cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos pueden existir en, y pueden aislarse como formas enantioméricas o diastereoméricas puras o como mezclas racémicas. La presente invención incluye, por lo tanto, posibles enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de los mismos de los compuestos de la invención.

Los isómeros resultantes de la presencia de un centro quiral comprenden un par de isómeros no superponibles que se denominan "enantiómeros". Los enantiómeros individuales de un compuesto puro son ópticamente activos, es decir, son capaces de rotar el plano de la luz polarizada plana. Los enantiómeros individuales se designan de acuerdo con el sistema de *Cahn-Ingold-Prelog*. La prioridad de los sustituyentes se clasifica basándose en los pesos atómicos, un peso atómico más alto, según lo determinado por el procedimiento sistemático, que tiene una clasificación de mayor prioridad. Una vez que se determina la clasificación de prioridad de los cuatro grupos, la molécula se orienta de modo que el grupo de clasificación más baja se aleje del observador. A continuación, si el orden de clasificación descendente de los otros grupos avanza en el sentido de las agujas del reloj, la molécula se designa (R) y si la clasificación descendente de los otros grupos avanza en sentido contrario a las agujas del reloj, la molécula se designa (S). En el ejemplo del esquema 14, la clasificación de *Cahn-Ingold-Prelog* es A > B > C > D. El

átomo de menor clasificación, D, está orientado lejos del observador.

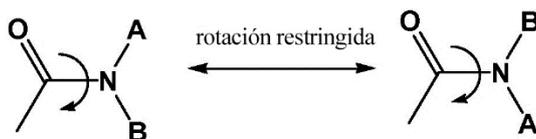


- 5 La presente invención pretende abarcar diastereómeros así como sus formas racémicas y resueltas, diastereoméricamente y enantioméricamente puras y sus sales. Los pares diastereoméricos se pueden resolver mediante técnicas de separación conocidas que incluyen cromatografía de fase normal y de fase inversa, y cristalización.
- 10 "Isómero óptico aislado" significa un compuesto que se ha purificado sustancialmente a partir del o de los isómeros ópticos correspondientes de la misma fórmula. Preferentemente, el isómero aislado es al menos aproximadamente el 80 %, más preferentemente al menos el 90 % puro, aún más preferentemente al menos el 98 % puro, de la forma más preferente al menos aproximadamente el 99 % puro, en peso. Los compuestos de la presente invención se proporcionan en cualquiera de estos grados de pureza enantiomérica, por ejemplo, una mezcla racémica de
- 15 enantiómeros (50 % enantioméricamente pura), u 80 % enantioméricamente pura, o 90 % enantioméricamente pura, o 98 % enantioméricamente pura o 99+ % enantioméricamente pura.

- Los isómeros ópticos aislados pueden purificarse a partir de mezclas racémicas mediante técnicas de separación quiral bien conocidas. De acuerdo con uno de dichos procedimientos, una mezcla racémica de un compuesto de la
- 20 invención, o un intermedio quiral del mismo, se separa en isómeros ópticos puros al 99 % en peso mediante HPLC usando una columna quiral adecuada, tal como un miembro de la serie de la familia DAICEL® CHIRALPAK® de columnas (Daicel Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón). La columna se hace funcionar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
- 25 Los isómeros ópticos aislados (compuestos enantioméricamente puros) también pueden prepararse mediante el uso de intermedios quirales o catalizadores en síntesis. Cuando se usa un producto intermedio sintético quiral, el centro óptico (centro quiral) puede conservarse sin racemización durante el resto del procedimiento preparatorio, como es bien conocido en la técnica. El catalizador quiral puede usarse para impartir al menos cierto grado de pureza enantiomérica a productos de reacciones catalizadas por el catalizador quiral. Y, en algunos casos, pueden
- 30 obtenerse compuestos que tienen al menos cierto grado de enriquecimiento enantiomérico mediante procesos físicos tales como cristalización selectiva de sales o complejos formados con adyuvantes quirales.

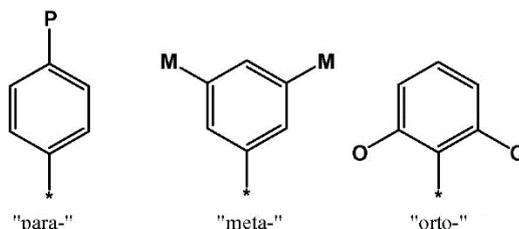
Isomería rotacional

- 35 Se entiende que, debido a las propiedades químicas (es decir, la resonancia que proporciona algún carácter de doble enlace al enlace C-N) de rotación restringida alrededor la unión de enlace amida (tal como se ilustra a continuación) es posible observar especies de rotámeros separadas e incluso, en algunas circunstancias, aislar dichas especies (véase a continuación). Se entiende además que ciertos elementos estructurales, que incluyen la masa estérica o los sustituyentes en el nitrógeno amídico, pueden mejorar la estabilidad de un rotámero en la
- 40 medida en que un compuesto pueda aislarse, y existir indefinidamente, como un rotámero estable individual. La presente invención incluye, por lo tanto, cualquier posible rotámero estable de fórmula (I) que sea biológicamente activo en el tratamiento del cáncer u otras patologías proliferativas.



- 45 **Regioisomería**

Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una disposición espacial particular de sustituyentes en los anillos aromáticos, que está relacionada con la relación de actividad estructural demostrada por la clase del compuesto. A menudo, dicha disposición de sustitución se indica mediante un sistema de numeración; sin embargo, los sistemas de numeración a menudo no son coherentes entre diferentes sistemas de anillo. En los sistemas aromáticos de seis miembros, las disposiciones espaciales están especificadas por la nomenclatura común "para" para la sustitución 1,4, "meta" para la sustitución 1,3 y "orto" para la sustitución 1,2, tal como se muestra a continuación.



10

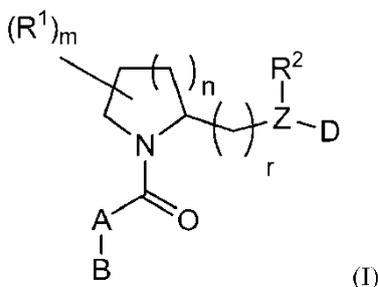
En diversas realizaciones, se proporciona un compuesto tal como se muestra en cualquiera de los ejemplos, o entre los compuestos ejemplares. Las disposiciones pueden aplicarse a cualquiera de las categorías o realizaciones divulgadas donde una cualquiera o más de las otras realizaciones o especies divulgadas anteriormente pueden excluirse de dichas categorías o realizaciones.

En diversas realizaciones, el compuesto o conjunto de compuestos, tal como se usan en los procedimientos de la invención, puede ser uno cualquiera de cualquiera de las combinaciones y/o subcombinaciones de las realizaciones enumeradas anteriormente.

20

Descripción

En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I),



25

donde

A comprende arilo o heteroarilo;

B está ausente, o comprende arilo, ariloxi, heteroarilo o heteroariloxi; donde A o B, o ambos, pueden estar independientemente sin sustituir o pueden estar independientemente mono o multisustituídos con J o con R' , o ambos;

D comprende arilo, aroilo, heteroarilo o heteroarilo, donde D puede estar sin sustituir o puede estar mono o independientemente multisustituído con J o con R' , o con ambos;

Z es N u O, siempre que cuando Z es O, R^2 esté ausente

R^1 comprende independientemente en cada aparición halo, oxo, hidroxi, ciano, alquilo (C_{1-4}), alcoxi (C_{1-4}), aciloxi (C_{1-4}), acilamido (C_{1-4}), haloalquilo, haloalcoxi, NR^aR^b , $C(=O)NR^aR^b$, $C(=O)OR^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^aR^b$ cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo;

o uno o más grupos R^1 junto con el anillo al que están unidos forman un sistema de anillo biciclo[2.2.2], biciclo[3.3.0] o biciclo[4.3.0], donde cualquier sistema de anillo biciclo puede estar condensado en *cis* o condensado en *trans*, donde cualquier alquilo, alcoxi, sistema de anillo biciclo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo puede estar mono o independientemente multisustituído con J o R' , o ambos;

R^a y R^b son independientemente en cada aparición hidrógeno, alquilo (C_{1-4}), aralquilo, acilo (C_{1-5}) o R^a y R^b junto a un átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de entre 4 y 7 miembros opcionalmente más, que comprende entre 1 y 2 NR^c , O, S, SO o SO_2 , donde R^c es H o alquilo, donde cualquier R^a , R^b , o R^c puede ser mono- o independientemente multisustituido por J, R' o ambos

- 5 R^2 comprende H, alquilo (C_{1-4}), o acilo (C_{1-5}), o R^2 junto con D y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo ftalimido, donde cualquier grupo alquilo, acilo o ftalimido está opcionalmente mono o independientemente multisustituido con J o R' , o ambos;

J es halógeno, alquilo (C_1 - C_6), OR' , CN, CF_3 , OCF_3 , =O, =S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, $(CH_2)_{0-p}N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SR'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R'$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}SO_3R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)C(O)R'$,
 10 $(CH_2)_{0-p}C(O)CH_2C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(S)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')CON(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')SO_2N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)OR'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(S)R'$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(O)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R')C(S)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}N(COR')COR'$, $(CH_2)_{0-p}N(OR')R'$, $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R')_2$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(OR')R'$ o $(CH_2)_{0-p}C(=NOR')R'$;

- 15 donde, cada R' es independientemente en cada aparición hidrógeno, alquilo (C_1 - C_{12}), alqueno (C_2 - C_{12}), alquino (C_2 - C_{12}), cicloalquilo (C_3 - C_{10}), cicloalqueno (C_3 - C_{10}), [cicloalquilo (C_3 - C_{10}) o cicloalqueno (C_3 - C_{10})]-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})], arilo (C_6 - C_{10}), arilo (C_6 - C_{10})-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})], heterociclilo mono o bicíclico de 3-10 miembros, heterociclilo mono o bicíclico de 3-10 miembros-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})], heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros y heteroarilo
 20 monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})], donde R' está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre J^R ;

o, cuando dos grupos R' están unidos a un átomo de nitrógeno o a dos átomos de nitrógeno adyacentes, los dos grupos R' junto con el átomo o átomos de nitrógeno a los que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros, o un sistema de anillo heterocíclico de 8 a 20 miembros, bicíclico o tricíclico, donde

- 25 cualquier anillo o sistema de anillo puede contener 1-3 heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en N, NR' , O, S, S(O) y S(O)₂, donde cada anillo está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre J^R ; donde, en cualquier sistema de anillo bicíclico o tricíclico, cada anillo está condensado linealmente, puenteado o espirocíclico, donde cada anillo es aromático o no aromático, donde cada anillo puede condensarse a un arilo (C_6 - C_{10}), heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros, cicloalquilo (C_3 - C_{10}) o heterociclilo
 30 monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros;

J^R es halógeno, OR, CN, CF_3 , OCF_3 , =O, =S, C(O), S(O), metilendioxi, etilendioxi, $(CH_2)_{0-p}N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}SR$, $(CH_2)_{0-p}S(O)R$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2R$, $(CH_2)_{0-p}S(O)_2N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}SO_3R$, $(CH_2)_{0-p}C(O)R$, $(CH_2)_{0-p}C(O)C(O)R$, $(CH_2)_{0-p}C(O)CH_2C(O)R$, $(CH_2)_{0-p}C(S)R$, $(CH_2)_{0-p}C(O)OR$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)R$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}OC(O)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}C(S)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}NH-C(O)R$, $(CH_2)_{0-p}N(R)N(R)C(O)R$, $(CH_2)_{0-p}N(R)N(R)C(O)OR$, $(CH_2)_{0-p}N(R)N(R)CON(R)_2$,
 35 $(CH_2)_{0-p}N(R)SO_2R$, $(CH_2)_{0-p}N(R)SO_2N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R)C(O)OR$, $(CH_2)_{0-p}N(R)C(O)R$, $(CH_2)_{0-p}N(R)C(S)R$, $(CH_2)_{0-p}N(R)C(O)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}N(R)C(S)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}N(COR)COR$, $(CH_2)_{0-p}N(OR)R$, $(CH_2)_{0-p}C(=NH)N(R)_2$, $(CH_2)_{0-p}C(O)N(OR)R$ y $(CH_2)_{0-p}C(=NOR)R$; y,

R es independientemente en cada aparición hidrógeno, alquilo (C_1 - C_{12}), alqueno (C_2 - C_{12}), alquino (C_2 - C_{12}), cicloalquilo (C_3 - C_{10}), cicloalqueno (C_3 - C_{10}), [cicloalquilo (C_3 - C_{10}) o cicloalqueno (C_3 - C_{10})]-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})], arilo (C_6 - C_{10}), arilo (C_6 - C_{10})-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})], heterociclilo mono o bicíclico de 3-10 miembros, heterociclilo mono o bicíclico de 3-10 miembros-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})], heteroarilo mono o bicíclico de 5-10 miembros y heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros-[alquilo (C_1 - C_{12}) o alqueno (C_2 - C_{12}) o alquino (C_2 - C_{12})];

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; n es 1, 2 o 3; p = 0, 1 o 2; r = 0, 1, 2 o 3;

- 45 o cualquier sal o hidrato de los mismos.

En diversas realizaciones, Z puede ser un átomo de nitrógeno, sustituido con R^2 tal como se define en el presente documento. Cuando D comprende un grupo carbonilo (por ejemplo, piridilo, quinolilo, benzofuranoilo y similares), a continuación Z como un átomo de nitrógeno forma un enlace amida con el grupo D. Cuando D no comprende un
 50 grupo carbonilo en la posición de unión (piridilo, quinolilo, benzofuranilo, y similares), entonces Z como un átomo de nitrógeno forma un enlace amina con el grupo D.

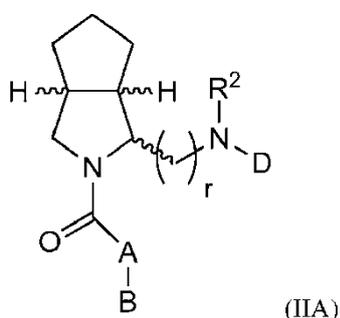
En otras realizaciones, Z puede ser un átomo de oxígeno, en cuyo caso R^2 está ausente. Cuando D comprende un grupo carbonilo (por ejemplo, piridilo, quinolilo, benzofuranoilo y similares), Z como un átomo de oxígeno forma un
 55 enlace éster con el grupo D. Cuando D no comprende un grupo carbonilo en la posición de unión (piridilo, quinolilo, benzofuranilo, y similares), entonces Z como un átomo de oxígeno forma un enlace éter con el grupo D.

- En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde A comprende fenilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo o quinolilo, donde A pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o pueden estar cada
 60 uno independientemente mono o multisustituidos con J o con R' , o ambos; o cualquier sal o hidrato de los mismos.

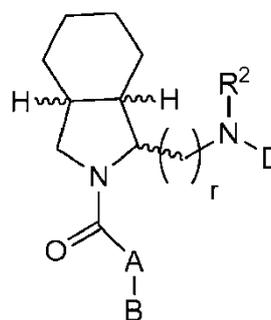
En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde B comprende fenilo, piridilo, pirazidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, (1,2,3)-triazolilo, (1,2,4)-triazolilo, donde B pueden estar cada uno independientemente sin sustituir o cada uno puede estar
5 independientemente mono o multisustituido con J o con R', o ambos; o cualquier sal o hidrato de los mismos.

En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde D comprende piridilo, piridoilo, piridazinilo, piridazinoilo, pirimidinilo, pirimidinoilo, pirazinilo, pirazinoilo, quinolilo, quinoloilo, benzofuranilo, benzofuranoilo, benzoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo o benzotiazoloilo; o donde D combinado con R² y el
10 átomo de nitrógeno al que están unidos comprende ftalimidoilo, donde D puede estar sin sustituir o puede estar mono o independientemente multisustituido con J o con R', o ambos; o cualquier sal o hidrato de los mismos.

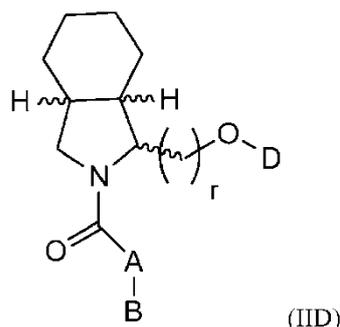
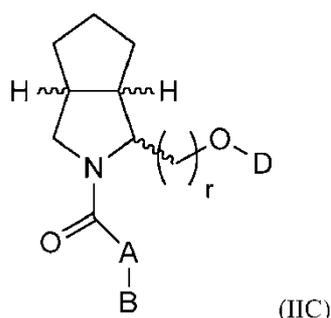
En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto
15 bicíclico de cualquiera de las fórmulas (IIA) o (IIB)



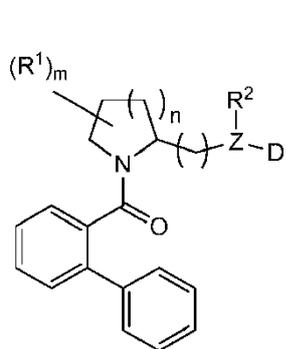
(IIB)



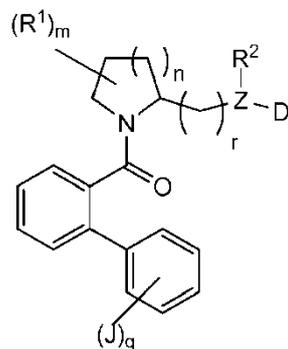
o cualquier sal o hidrato de los mismos. La fórmula (IIA) es un sistema biciclo[3.3.0], y la fórmula (IIB) es un sistema
20 biciclo[4.3.0], y en ambas fórmulas (IIA) y (IIB), Z de fórmula (I) es nitrógeno. La unión del anillo biciclo puede estar condensada en cis o condensada en trans, y la cadena lateral puede tener cualquier orientación relativa estereoquímicamente en cualquiera de las fórmulas (IIA) a (IID). La invención puede proporcionar formas diastereoméricas mixtas o puras, cualquiera de las cuales puede ser racémica o enantioméricamente enriquecida. Como alternativa, estos sistemas de anillo biciclo pueden incluirse en estructuras análogas donde Z de fórmula (I) es
25 oxígeno. En diversas realizaciones, la invención puede proporcionar un compuesto de fórmula (IIC), un sistema biciclo[3.3.0], o de fórmula (IID), un sistema biciclo[4.3.0]:



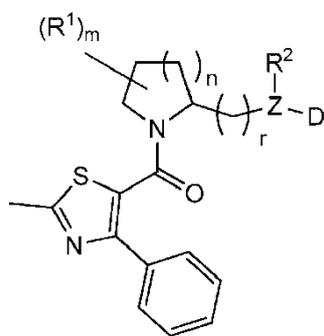
En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende cualquiera de las
30 fórmulas (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IIIE) o (IIIF):



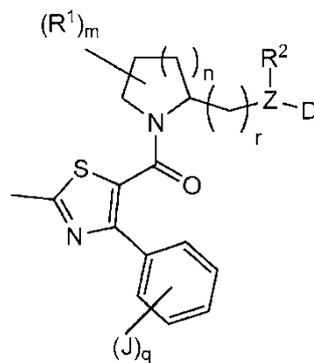
(IIIA)



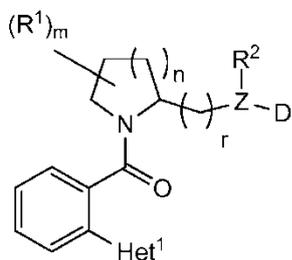
(IIIB)



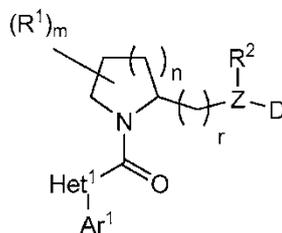
(IIIC)



(IIID)



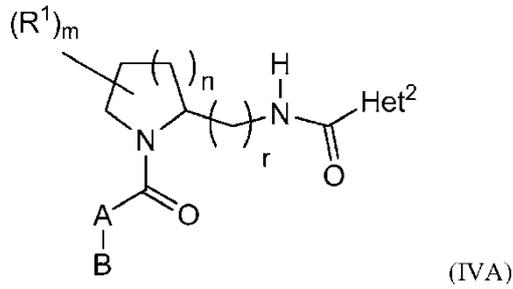
(IIIE)



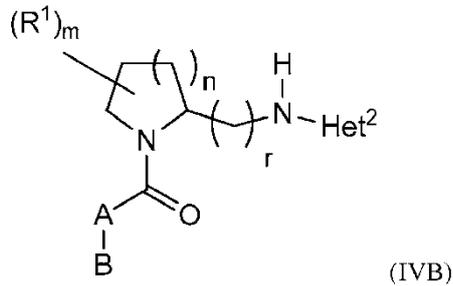
(IIIF);

5

- donde Z, D, R¹, m y R² son tal como se definen para la fórmula (I), n es 1 o 2, q = 1, 2 o 3, r = 1 o 2; Het¹ es un pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, trizolilo, pirimidinilo o piridilo sin sustituir o J-sustituido; Ar¹ es un fenilo sin sustituir o J-sustituido; donde J-sustituido indica la presencia de 1-3 sustituyentes J; o cualquier sal o hidrato de los mismos. En diversas realizaciones, cada J se selecciona independientemente de entre el conjunto que consiste en F, Cl y metoxi. Más específicamente, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IIIE) o (IIIF), donde n = 1 o 2 (es decir, una piperidina (prolina), o una piperidina), y donde m = 1 o 2. En diversas realizaciones, R¹ es F, oxo, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, acetoxilo, metoxilo, NH₂, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N-isopropilamino, N-bencilamino, hidroxietilamino o acetamido; o cualquier sal o hidrato de los mismos. Más específicamente, la invención proporciona en diversas realizaciones un compuesto de cualquiera de las fórmulas (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), (IIIE) o (IIIF) donde D comprende piridilo, piridilo, quinolilo, quinolilo o benzofuranilo, o donde D combinado con R² y el átomo de nitrógeno al que están unidos comprende ftalimidoilo o cualquier sal o hidrato de los mismos.
- 20 En diversas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) que comprende un compuesto de fórmula (IVA)

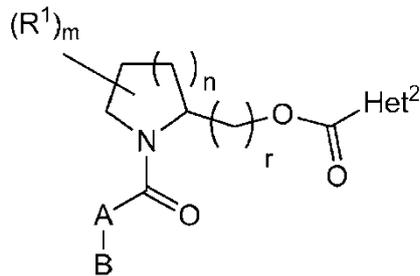


o un compuesto de fórmula (IVB)



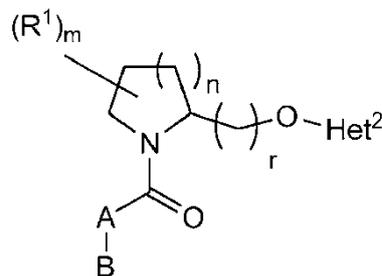
5

o un compuesto de fórmula (IVC)



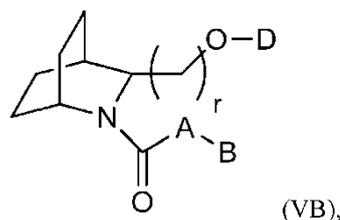
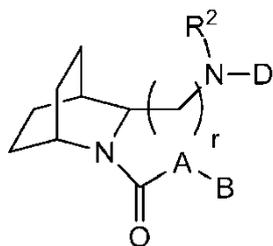
10

o un compuesto de fórmula (IVD)



15 donde A, B y R¹, son tal como se definen en el presente documento, donde m = 1 o 2, n = 1 o 2; y r = 1 o 2; y Het² es un quinolilo, piridilo, pirimidilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo o benzotiazolilo sin sustituir o J-sustituido; donde J-sustituido indica la presencia de 1-3 sustituyentes J; o cualquier sal o hidrato de los mismos.

20 En diversas realizaciones, la invención puede proporcionar un compuesto de fórmula (VA) o de fórmula (VB):



donde A, B, D, R², son tal como se definen en el presente documento, y r = 1 o 2; o cualquier sal o hidrato de los mismos.

5

En diversas realizaciones, la invención proporciona cualquiera de los compuestos tal como se enumeran en la "tabla 1: compuestos ejemplares de la invención," o cualquier sal o hidrato de los mismos. Los compuestos de la invención pueden poseer bioactividad como moduladores del receptor de orexina, por ejemplo, como antagonistas del receptor de orexina, tal como se describe con mayor detalle a continuación.

10

Procedimientos y usos farmacéuticos

"Tratar" o "tratamiento" dentro del significado en el presente documento se refiere a un alivio de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o la inhibición de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas, o la prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno. De manera similar, como se usa en el presente documento, una "cantidad efectiva" o una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto que alivia, en todo o en parte, los síntomas asociados con el trastorno o afección, o detiene o ralentiza la progresión o empeoramiento adicional de esos síntomas, o previene o proporciona profilaxis para el trastorno o afección. En particular, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, a dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva es también aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan los efectos tóxicos o perjudiciales de los compuestos de la invención. Otro aspecto de una realización de la invención proporciona las composiciones de los compuestos de la invención, solos o en combinación con otro medicamento. Tal como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención incluyen estereoisómeros, tautómeros, solvatos, profármacos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención pueden prepararse mediante técnicas convencionales, por ejemplo tal como se describe en el documento Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a edición, 1995. Las composiciones pueden aparecer en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o aplicaciones tópicas.

30

Las composiciones típicas incluyen un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable que puede ser un vehículo o un diluyente. Por ejemplo, el compuesto activo habitualmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá con un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo que puede estar en forma de ampolla, cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el compuesto activo se mezcla con un vehículo, o cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo puede estar adsorbido en un vehículo sólido granular, por ejemplo, contenido en una bolsita. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxiatoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, alabastro, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o éteres alquílicos inferiores de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. De forma similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

45

Las formulaciones se pueden mezclar con agentes auxiliares que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos activos. Dichos aditivos pueden incluir agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, sal para influir sobre la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones también se pueden esterilizar si se desea.

50

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte efectivamente el compuesto activo de la invención al sitio de acción apropiado o deseado, tal como oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica o

parenteral, por ejemplo, rectal, depósito de liberación lenta, solución oftálmica, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal o una pomada, siendo preferida la vía oral.

5 Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede comprimirse, colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulos o puede estar en forma de trocisco o pastilla para chupar. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

10 Las formas de dosificación inyectables generalmente incluyen suspensiones acuosas o suspensiones oleosas que pueden prepararse usando un agente dispersante o humectante adecuado y un agente de suspensión. Las formas inyectables pueden estar en fase de solución o en forma de una suspensión, que se prepara con un disolvente o diluyente. Los disolventes o vehículos aceptables incluyen agua esterilizada, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Como alternativa, los aceites estériles pueden emplearse como disolventes o agentes de suspensión. Preferentemente, el aceite o ácido graso no es volátil, incluyendo aceites naturales o sintéticos, ácidos
15 grasos, mono-, di- o triglicéridos.

Para la inyección, la formulación también puede ser un polvo adecuado para reconstitución con una solución apropiada tal como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de estos incluyen, pero no se limitan a, polvos liofilizados, secados en secador rotativo o secados por pulverización, polvos amorfos, gránulos, precipitados o
20 particulados. Para inyección, las formulaciones pueden contener opcionalmente estabilizantes, modificadores de pH, tensioactivos, modificadores de biodisponibilidad y combinaciones de estos. Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección tal como inyección en embolada o infusión continua. Una forma de dosificación unitaria para inyección puede estar en ampollas o en recipientes multidosis.

25 Las formulaciones de la invención pueden diseñarse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las formulaciones también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.

Las composiciones contempladas por la presente invención pueden incluir, por ejemplo, micelas o liposomas, o
30 alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación prolongada para proporcionar un efecto prolongado de almacenamiento y/o administración. Por lo tanto, las formulaciones pueden comprimirse en gránulos o cilindros e implantarse por vía intramuscular o subcutánea como inyecciones de liberación lenta. Dichos implantes pueden emplear materiales inertes conocidos tales como siliconas y polímeros biodegradables, por ejemplo, polilactida-poliglicolida. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y
35 poli(anhídridos).

Para administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención, disuelto o suspendido en un vehículo líquido, preferentemente un vehículo acuoso, para aplicación en aerosol. El vehículo puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción
40 tales como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservantes tales como parabenos.

Para aplicación parenteral, son particularmente adecuadas soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

45 Los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un vehículo o aglutinante de carbohidrato o similares, son particularmente adecuados para aplicación oral. Los vehículos preferidos para comprimidos, grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Se puede usar un jarabe o elixir en los casos en que se puede emplear un vehículo edulcorado.

50 Un comprimido que puede prepararse mediante técnicas de formación de comprimidos convencionales puede contener:

<u>Núcleo:</u>		
	Compuesto activo (como compuesto libre o sal del mismo)	250 mg
	Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)®	1,5 mg
	Celulosa, microcrist. (Avicel)®	70 mg
	Goma de celulosa modificada (Ac-Di-Sol)®	7,5 mg
	Estearato de magnesio	Ad.
<u>Revestimiento:</u>		
	HPMC aprox.	9 mg
	*Mywacett 9-40 T aprox.	0,9 mg

*Monoglicérido acilado usado como plastificante para revestimiento en película.

Una cápsula típica para administración oral contiene compuestos de la invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de 5 gelatina n.º 1. Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente 250 mg de compuestos de la invención en un vial, liofilizando asépticamente y sellando. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica estéril, para producir una preparación inyectable.

En diversas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de 10 la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito anteriormente.

En diversas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse para modular, tal como activar (agonista), o bloquear la activación de (antagonista), un receptor de orexina. Por consiguiente, en diversas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento para modular un receptor de orexina que comprende poner en contacto el 15 receptor con una cantidad o concentración efectiva de un compuesto de la invención. El receptor de orexina puede ser OX₁ u OX₂. En diversas realizaciones, el compuesto de la invención es un antagonista de un receptor de orexina tal como OX₁ u OX₂, o ambos, y puede ser un inhibidor selectivo de uno u otro. En diversas realizaciones, la puesta en contacto puede tener lugar *in vivo* en tejidos de un paciente, tal como un paciente humano.

En diversas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento de tratamiento de una afección en un paciente donde la modulación de un receptor de orexina está médicamente indicada, que comprende administrar al paciente un compuesto de la invención en una dosis, a una frecuencia y durante un tiempo para proporcionar un efecto 20 beneficioso al paciente. La modulación, tal como el agonismo o el antagonismo, de un receptor de orexina puede estar médicamente indicada en el tratamiento de una afección cuando el receptor de orexina desempeña un papel metabólico o regulador. Ciertas afecciones pueden tratarse mediante modulación selectiva de una única clase de 25 receptor de orexina, tal como la modulación de OX₁, mientras que OX₂ no resulta influido por la administración del compuesto de la invención a la dosis proporcionada. En diversas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser antagonistas de orexina-1, y algunos de ellos son antagonistas selectivos de orexina-1 con respecto a orexina-2. Por "selectivo" se entiende que un receptor es modulado a concentraciones del compuesto al menos 10 30 veces menores que las concentraciones a las que el receptor comparativo es modulado por el compuesto. Por consiguiente, en diversas realizaciones, el compuesto de la invención puede ser un modulador selectivo, por ejemplo, un antagonista, del receptor de orexina OX₁. O bien, el compuesto de la invención puede ser un modulador selectivo (por ejemplo, antagonista) de un receptor de orexina OX₂. O el compuesto de la invención puede modular adicionalmente otros tipos o clases de receptores que tienen afinidad por una o más formas de la clase orexina de 35 ligandos peptídicos naturales.

En diversas realizaciones, puede usarse la modulación de un receptor de orexina, por ejemplo, el antagonismo de orexina-1 por un compuesto de la invención para tratar una afección en un paciente donde la afección comprende un 40 trastorno alimentario, obesidad, alcoholismo o un trastorno relacionado con el alcohol, abuso de o adicción a las drogas, un trastorno del sueño, una disfunción cognitiva en un trastorno psiquiátrico o neurológico, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, cefalea, migraña, dolor, enfermedades gastrointestinales, epilepsia, inflamaciones, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, enfermedades relacionadas con el sistema endocrino, cáncer, hipertensión, trastorno del comportamiento, trastorno del estado de ánimo, depresión maníaca, demencia, trastorno sexual, 45 trastorno psicosexual y nefropatía. El abuso de y la adicción a las drogas pueden incluir abuso de o adicción a la cocaína, los opiáceos las anfetaminas o la nicotina.

En diversas realizaciones, la invención proporciona un uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de una afección en un paciente. Por ejemplo, puede usarse un compuesto de la invención en la preparación de un 50 medicamento para administración a un paciente que padece una afección. Más específicamente, la afección puede

- comprender un trastorno alimentario, obesidad, alcoholismo o un trastorno relacionado con el alcohol, abuso de o adicción a las drogas, un trastorno del sueño, una disfunción cognitiva en un trastorno psiquiátrico o neurológico, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, cefalea, migraña, dolor, enfermedades gastrointestinales, epilepsia, inflamaciones, enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, enfermedades relacionadas con el sistema endocrino, cáncer, hipertensión, trastorno del comportamiento, trastorno del estado de ánimo, depresión maníaca, demencia, trastorno sexual, trastorno psicosexual y nefropatía. El abuso de y la adicción a las drogas pueden incluir abuso de o adicción a la cocaína, los opiáceos, las anfetaminas o la nicotina.
- 5
- 10 Se cree que el antagonismo de orexina-1, en particular, está médicamente indicado para el tratamiento de las afecciones enumeradas anteriormente. Por antagonismo se entiende bloquear un receptor, en este caso un receptor de orexina, sin hacer que transduzca una señal. Es decir, el antagonismo da como resultado el bloqueo de un ligando endógeno o exógeno para que no active, o cause el agonismo, del receptor.
- 15 Los compuestos de la invención pueden administrarse a un mamífero, especialmente a un ser humano que necesite dicho tratamiento, prevención, eliminación, alivio o mejora de una afección. Dichos mamíferos incluyen también animales, tanto animales domésticos, por ejemplo, mascotas domésticas y animales de granja, como animales no domésticos, tal como la fauna silvestre.
- 20 Los compuestos de la invención son efectivos en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adultos, se pueden usar dosis de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2000 mg, y más preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2000 mg por día. Una dosis típica es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg por día. Al elegir un régimen para pacientes, con frecuencia puede ser necesario
- 25 comenzar con una dosis más alta y, cuando la afección está bajo control, reducir la dosis. La dosificación exacta dependerá de la actividad del compuesto, la vía de administración, la terapia deseada, la forma en que se administra, el sujeto a tratar y el peso corporal del sujeto a tratar, y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.
- 30 Generalmente, los compuestos de la invención se dispensan en forma de dosificación unitaria que incluye de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg de principio activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable por dosificación unitaria.
- Habitualmente, las formas de dosificación adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica
- 35 incluyen de aproximadamente 125 μ g a aproximadamente 1250 mg, preferentemente de aproximadamente 250 μ g a aproximadamente 500 mg, y más preferentemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 250 mg, de los compuestos mezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- Las formas de dosificación pueden administrarse diariamente, o más de una vez al día, tal como dos o tres veces al
- 40 día. De forma alternativa, las formas de dosificación pueden administrarse con menos frecuencia que a diario, tal como cada dos días, o semanalmente, si el médico que prescribe lo considera recomendable.
- Está dentro de los conocimientos ordinarios evaluar cualquier compuesto divulgado y reivindicado en el presente documento para eficacia en la modulación de un receptor de orexina y en los diversos ensayos celulares usando los
- 45 procedimientos descritos anteriormente o descubiertos en la bibliografía científica. Por consiguiente, el experto en la materia puede preparar y evaluar cualquiera de los compuestos reivindicados sin excesiva experimentación.
- Cualquier compuesto que se descubra que es un modulador, agonista o antagonista eficaz, también se puede analizar en modelos en animales y en estudios clínicos en seres humanos usando la habilidad y experiencia del
- 50 investigador para guiar la selección de dosis y regímenes de tratamiento.

Preparación de compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos bibliográficos establecidos para

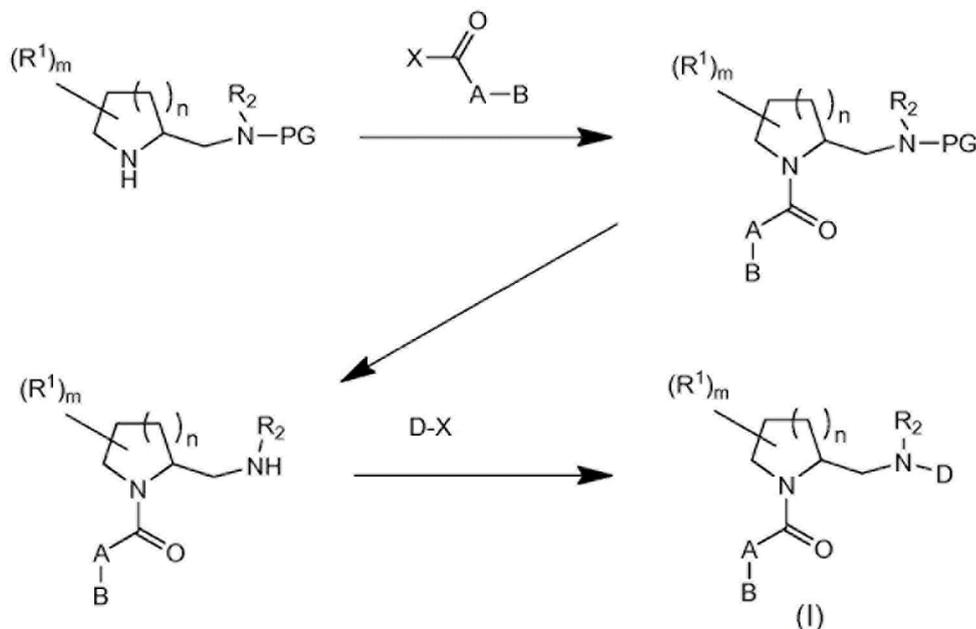
55 compuestos análogos y técnicas generales y reacciones bien conocidas por los expertos en la materia.

Como se muestra en el esquema sintético general A, a continuación, un precursor de 2-(aminometil)piperidina, 2-(aminometil)piperidina o aminometilaziridina (es decir, donde $n = 1, 2$ o 3), apropiadamente sustituido con grupos R^1 puede acoplarse secuencialmente con el fragmento B-A-C(=O) y el fragmento D para proporcionar un compuesto de

60 la invención. Las etapas de acoplamiento pueden llevarse a cabo en cualquier orden, si es necesario usando grupos

protectores apropiados para grupos funcionales R^1 o J con los que pueden ser sustituidos los reactantes. El esquema sintético general I detalla una síntesis para compuestos donde el grupo Z es nitrógeno.

Esquema sintético general I



5

Para un compuesto de fórmula (I) donde R^2 es hidrógeno, el compuesto puede prepararse a partir de una aminometilpirrolidina, aminometilpiperidina o aminometilaziridina apropiadamente protegida, como se muestra. El grupo PG designa un grupo N-protector, como es bien conocido en la técnica, para permitir que se produzca la acilación selectiva del nitrógeno del anillo para la reacción con un ácido carboxílico $B-A-C(=O)-OH$ activado, donde X representa un grupo activador de carboxilo, por ejemplo, un N-hidroxi éster, o una O-acilisourea, o un halógeno. El ácido carboxílico puede activarse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, usando HATU como se describe a continuación en el procedimiento sintético general A en los ejemplos, a continuación. Entonces, el intermedio acilado puede experimentar la desprotección del grupo protector de aminometilo (PG) usando técnicas adecuadas para el grupo protector particular, y el grupo amino reacciona a continuación con una forma activada del grupo D. Por ejemplo, si D comprende un grupo ácido carboxílico que se acopla con el grupo aminometilo para formar una amida, el grupo ácido carboxílico puede activarse usando las técnicas descritas anteriormente para formar la especie activada D-X, que a continuación forma el producto final. Para los casos en que D es un arilo, heteroarilo o anillo heterocíclico, el grupo aminometilo puede reaccionar con el correspondiente arilo, heteroarilo o haluro heterocíclico mediante una reacción de desplazamiento en presencia de una base o a través de procedimientos estándar mediados por metales (Buchwald, Ullmann) conocidos por los expertos en la materia. Para una elaboración adicional de R^2 , el átomo de nitrógeno puede hacerse reaccionar con un reactivo apropiado; por ejemplo, por alquilación, para proporcionar compuestos de fórmula (I) donde R^2 es distinto de hidrógeno.

25 Se entiende que la síntesis puede avanzar en una secuencia alternativa comenzando con un precursor de aminometilpirrolidina, aminometilpiperidina o aminometilaziridina cuando el grupo protector está en el átomo de nitrógeno del anillo y el grupo aminometilo exocíclico está desprotegido. La condensación con el fragmento D, seguida de la desprotección del átomo de nitrógeno del anillo y el acoplamiento con el ácido carboxílico $B-A-C(=O)-X$ activado puede proporcionar el compuesto de fórmula (I).

30

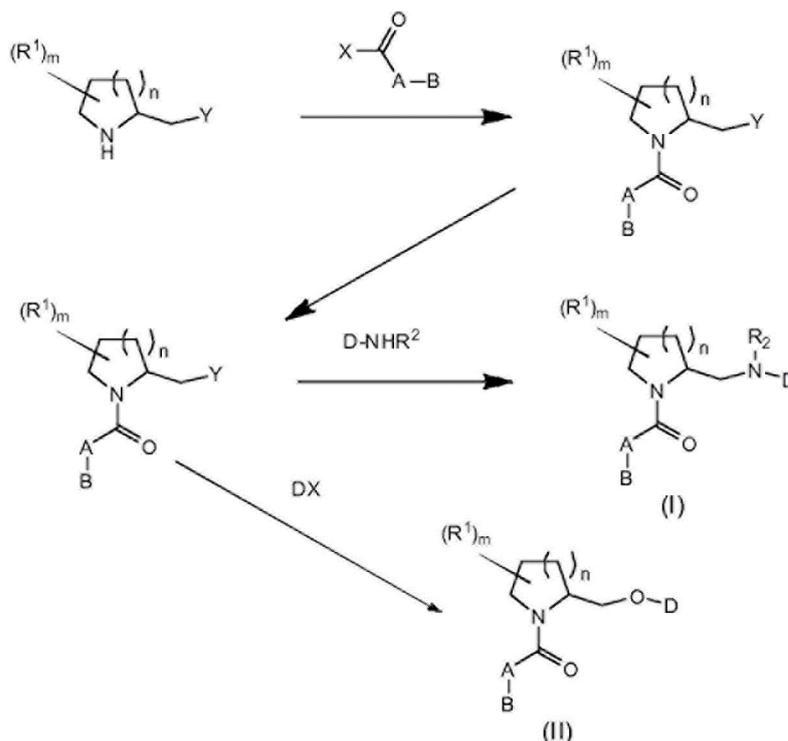
Cuando el grupo Z de fórmula (I) es un átomo de oxígeno, acoplando el grupo D que porta un grupo saliente apropiado con un compuesto análogo al penúltimo intermediario mostrado en el esquema I anterior, pero que porta un grupo hidroxilo en lugar de un grupo amino en la cadena lateral.

35 Como alternativa, la síntesis de un compuesto de fórmula (I) puede conseguirse de acuerdo con el esquema

sintético general II, a continuación, donde un fragmento D-NH₂ se acopla con una 2-metilpirrolidina o piperidina activada, que puede derivatizarse con el fragmento B-A-C(=O)OH antes o después del acoplamiento.

Para las realizaciones de la estructura donde el grupo Z de fórmula (I) es un átomo de oxígeno, un fragmento D-OH puede acoplarse con un fragmento B-A-C activado apropiadamente, que porta un grupo carboxilo (para formar un éster) o un grupo saliente (para formar un éter).

Esquema sintético general II



10 Una pirrolidina o piperidina o aziridina apropiadamente sustituida puede portar un grupo Y para desplazamiento eventual en una reacción de sustitución nucleófila por la amina $D-NHR^2$, particularmente cuando el grupo D no está unido al átomo de nitrógeno a través de un grupo carbonilo, por ejemplo, cuando D es piridilo en lugar de piridoilo, quinolilo en lugar de quinoloilo, etc. Por ejemplo, cuando D es piridilo y R^2 es hidrógeno, el reactivo $D-NHR^2$ puede ser una aminopiridina, tal como 2-, 3- o 4-aminopiridina. Por ejemplo, Y puede ser un halo, o Y puede ser un

15 hidroxilo. Se entiende que Y puede estar en una forma protegida para la primera etapa, si es necesario, luego se desprotege y se activa para el acoplamiento con $DNHR^2$. Por ejemplo, Y puede ser un grupo hidroxilo protegido en el acoplamiento del primer reactivo con el ácido carboxílico $B-A-C(=O)-X$ activado, que a continuación se convierte en Y que es un grupo hidroxilo libre, seguido de activación para el desplazamiento nucleófilo, por ejemplo, como un éster de sulfonato, para proporcionar el tercer reactivo anterior que a continuación se condensa con el reactivo D-

20 NHR^2 para proporcionar el compuesto de fórmula (I). Y también puede ser un grupo carboxaldehído y acoplarse con $DNHR^2$ por aminación reductiva. En el producto final (I) o (II) en el esquema sintético II, anterior, el átomo marcado con Y se convierte en el grupo Z de fórmula (I).

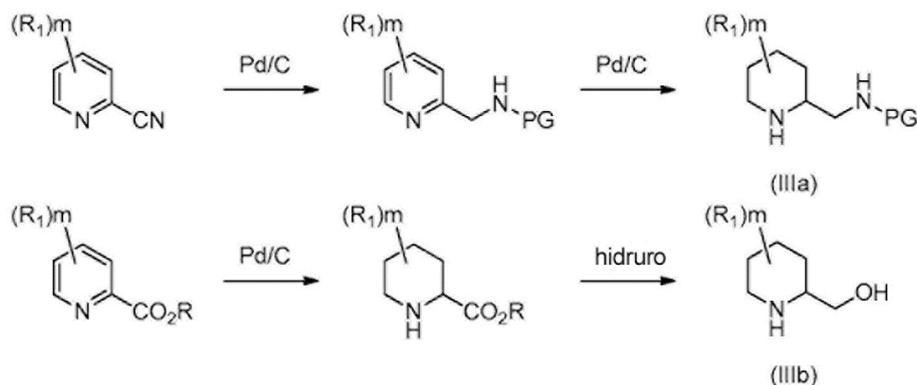
En el esquema sintético II, también se entiende que la secuencia puede avanzar en un orden alternativo de etapas, es decir, acoplamiento del reactivo $D-NHR^2$ con el sistema de anillo portador de Y activado (con el átomo de nitrógeno del anillo opcionalmente protegido según sea necesario), seguido por desprotección del nitrógeno del anillo y acoplamiento con el ácido carboxílico $B-A-C(=O)-X$ activado.

Como alternativa, cuando $Y=OH$, el alcohol puede acoplarse a DX ($X =$ halógeno o algún otro grupo saliente) para proporcionar el producto de éter II. Esto se puede hacer usando cualquier base inorgánica (por ejemplo, Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , etc.) u orgánica (por ejemplo, Et_3N , iPr_2Net , DBU , etc.) en el disolvente apropiado y a la temperatura

apropiada.

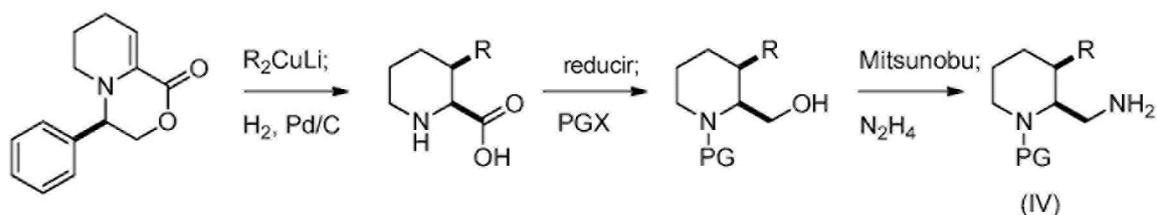
Los precursores de pirrolidina, piperidina y aziridina apropiadamente sustituidos pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía y con los enfoques sintéticos divulgados descritos a continuación en los 5 ejemplos, usando el conocimiento de los profesionales ordinarios de la química sintética orgánica.

Esquema sintético general III



Una piperidina apropiadamente sustituida puede sintetizarse de acuerdo con el protocolo generalmente descrito en el esquema sintético III. Una 2-cianopiridina sustituida puede reducirse a la 2-aminometilpiridina y protegerse con un grupo protector adecuado. La reducción adicional del anillo proporciona la 2-aminometilpiperidina IIIa diferencialmente protegida. Como alternativa, una 2-carboxipiridina (protegida como el éster o como el ácido) puede reducirse al ácido piperidínico sustituido y a continuación reducirse (usando borano o LAH, por ejemplo) al aminoalcohol. La funcionalización adicional de los productos finales puede seguir los protocolos perfilados en los 15 esquemas I y II anteriores.

Esquema sintético general IV



Las 2-aminometilpiperidinas o 2-hidroximetilpiperidinas 3-sustituidas enantioméricamente puras pueden prepararse como se describe en el esquema sintético IV. Los ácidos piperidínicos 3-sustituidos pueden prepararse como se describe en la bibliografía en J. Org. Chem. 1994, 59, p 3769, J. Royer *et al.*, y Tet. Lett. 1999, 40, 3699, J. Royer *et al.* R puede ser alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, heteroarilo, etc. La reducción del ácido carboxílico con hidruro de litio y aluminio o borano u otro agente reductor adecuado proporciona el alcohol primario después de proteger el átomo de nitrógeno de piperidina con un grupo protector adecuado. La conversión del alcohol primario en la amina primaria puede realizarse mediante varios enfoques estándar como se describen en la bibliografía y conocidos por los expertos en la materia. Una de estas maneras sería a través de la reacción de Mitsunobu con ftalimida y trifetilfosfina y diisopropilazodicarboxilato, seguida de la escisión del grupo ftalimida con hidrazina para dar el intermedio IV. Una mayor funcionalización de los productos finales puede seguir los protocolos perfilados en los esquemas I y II anteriores.

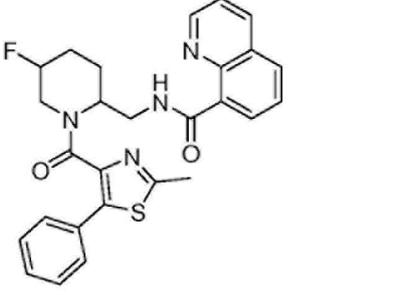
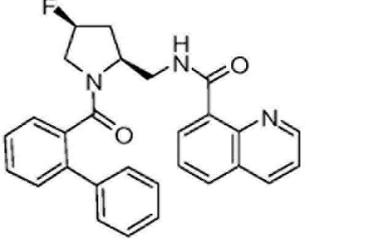
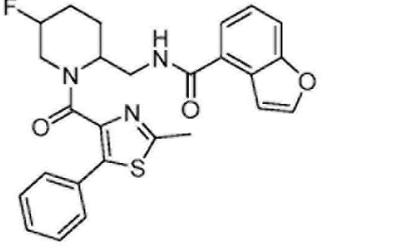
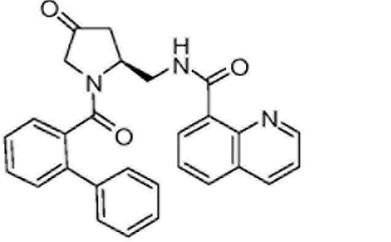
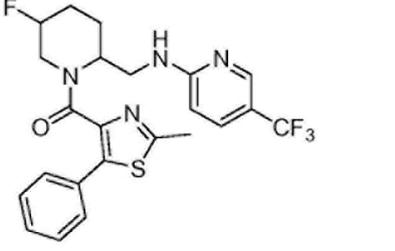
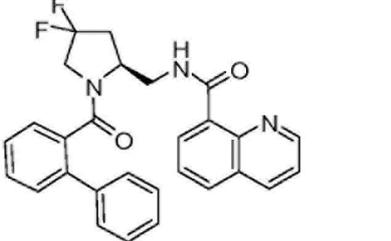
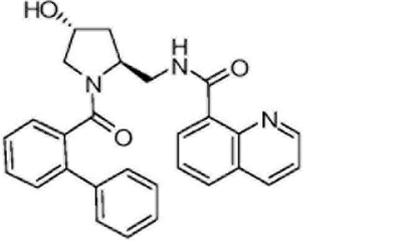
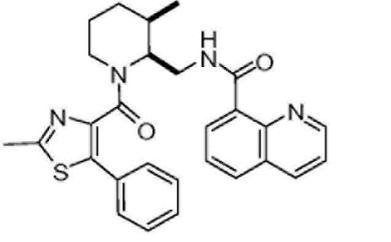
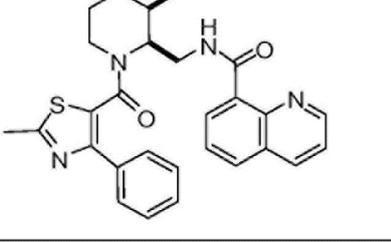
30

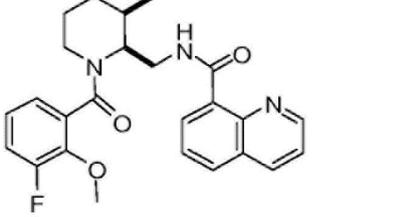
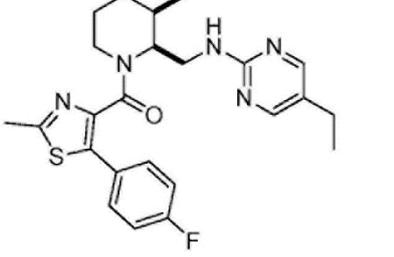
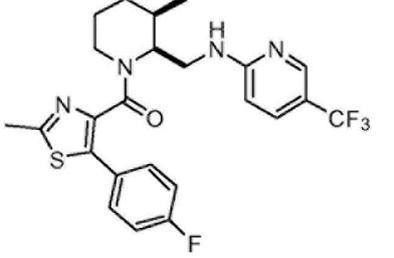
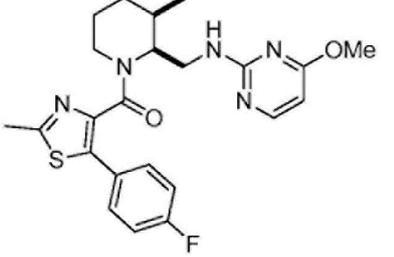
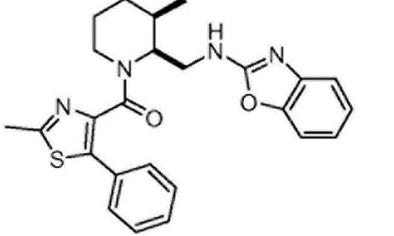
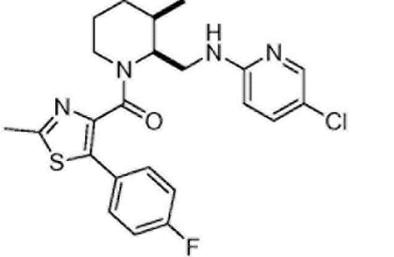
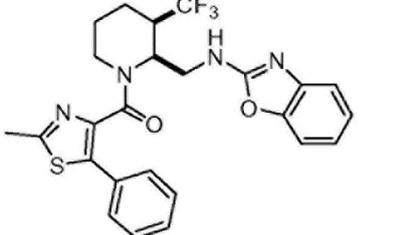
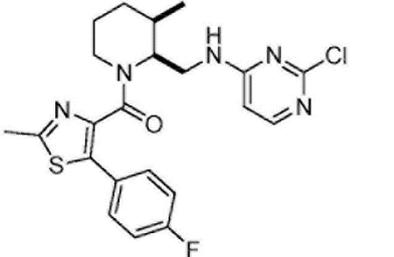
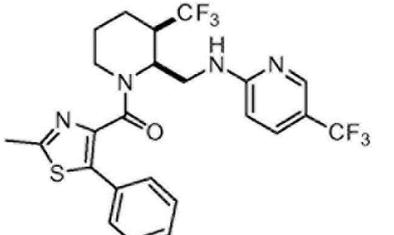
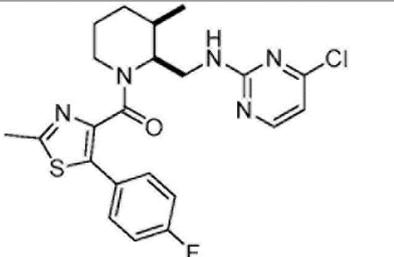
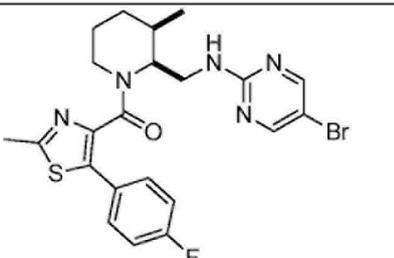
Ejemplos

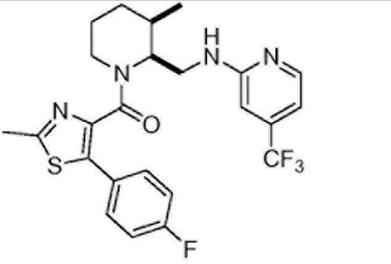
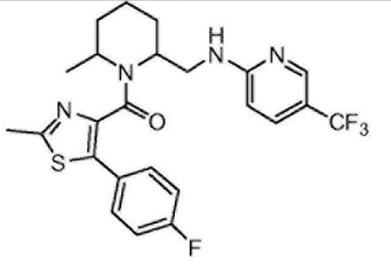
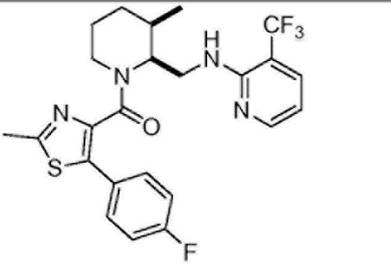
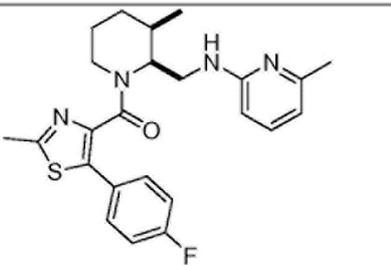
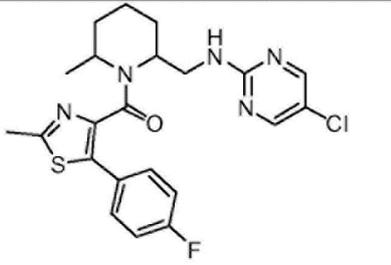
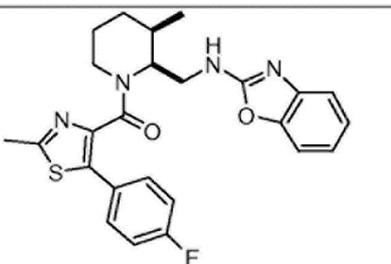
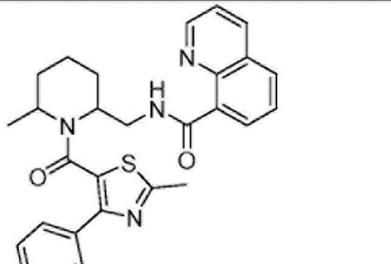
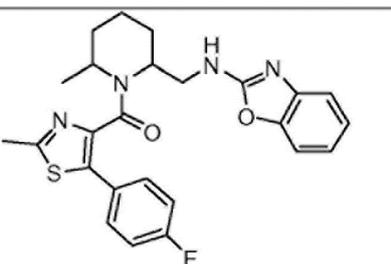
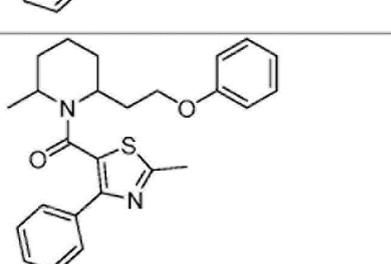
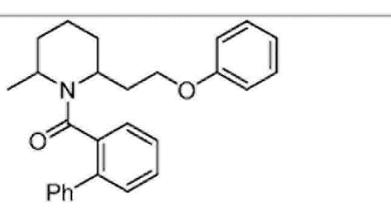
Los siguientes ejemplos de los compuestos de la invención demuestran adicionalmente características y aspectos de realizaciones específicas de la invención. Los parámetros y las características de los compuestos de la invención se han expuesto en el texto anterior.

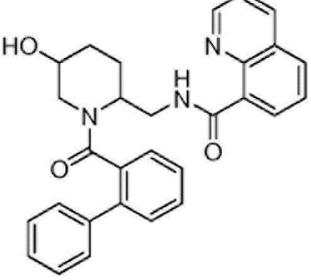
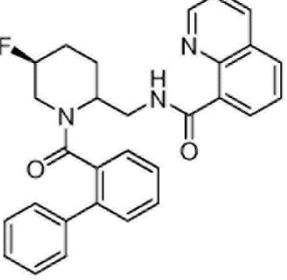
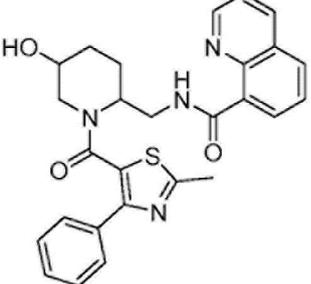
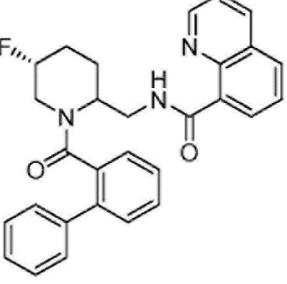
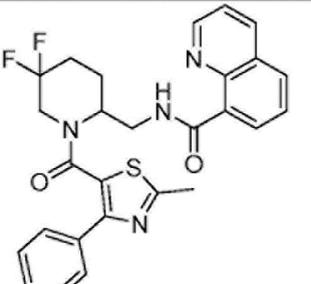
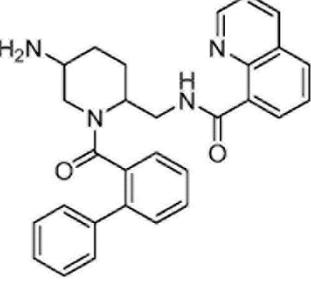
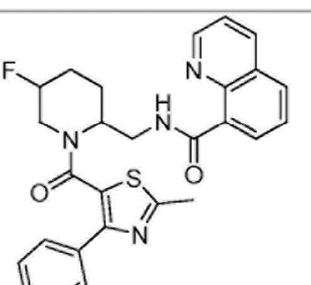
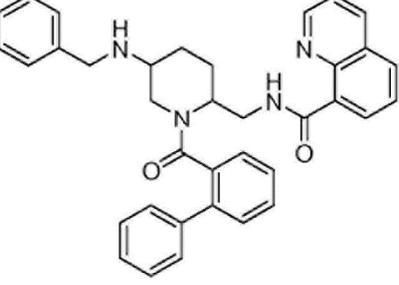
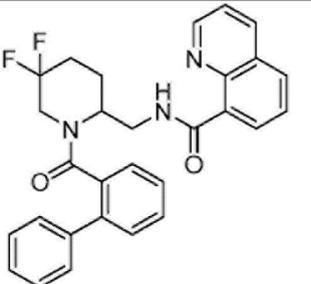
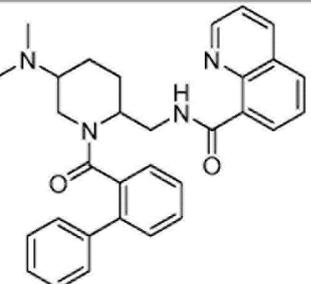
5

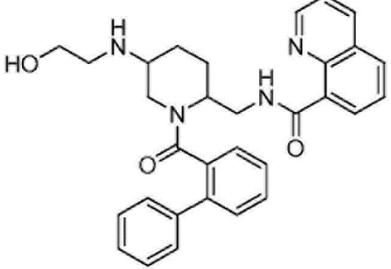
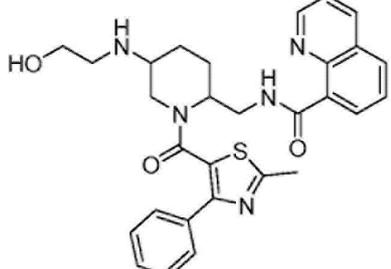
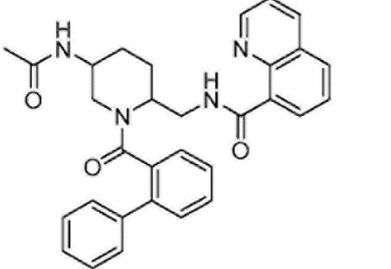
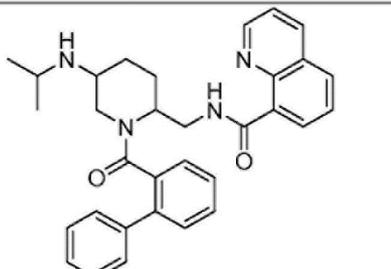
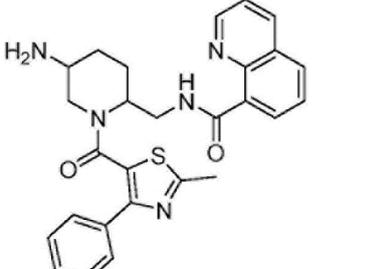
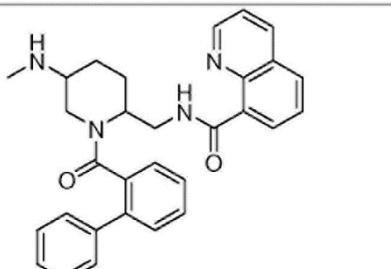
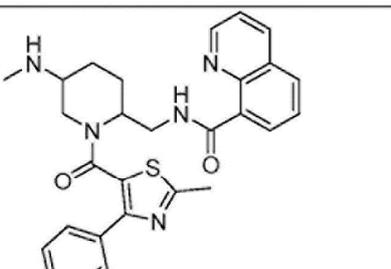
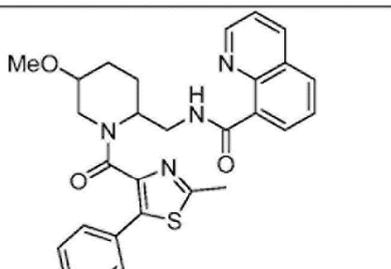
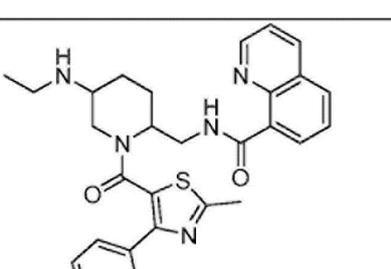
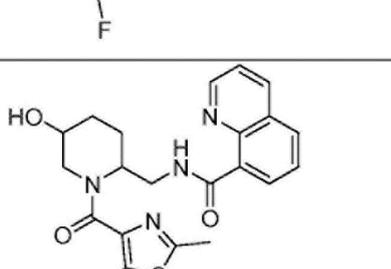
Tabla 1: compuestos ejemplares de la invención

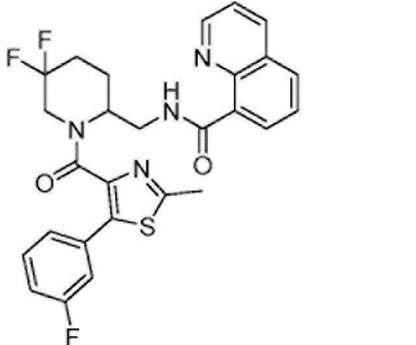
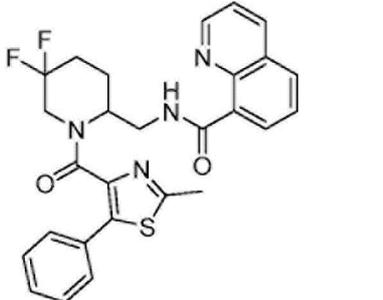
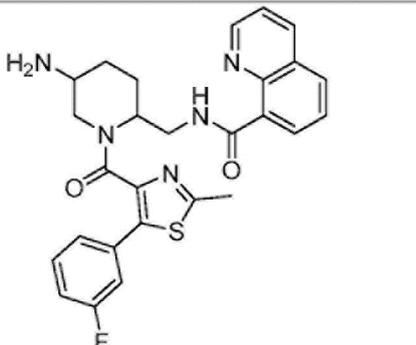
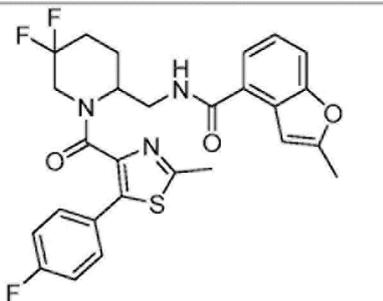
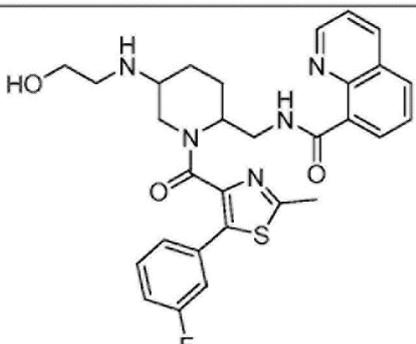
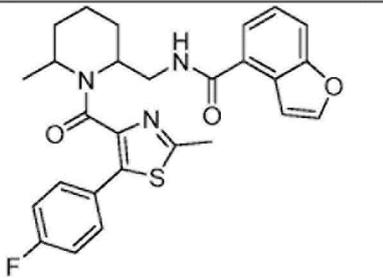
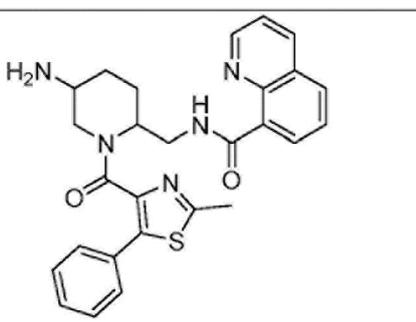
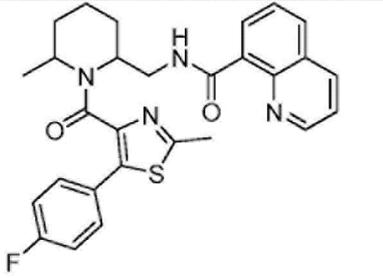
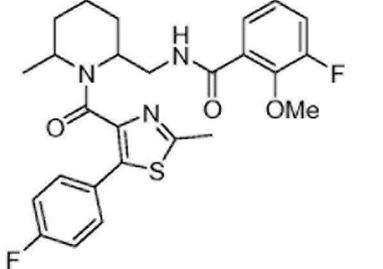
Ejemplo #	Estructura	Ejemplo	Estructura
Ejemplo 1		Ejemplo 5	
Ejemplo 2		Ejemplo 6	
Ejemplo 3		Ejemplo 7	
Ejemplo 4		Ejemplo 8	
Ejemplo 9		Ejemplo 9	

Ejemplo 10		Ejemplo 16	
Ejemplo 11		Ejemplo 17	
Ejemplo 12		Ejemplo 18	
Ejemplo 13		Ejemplo 19	
Ejemplo 14		Ejemplo 20	
Ejemplo 15			

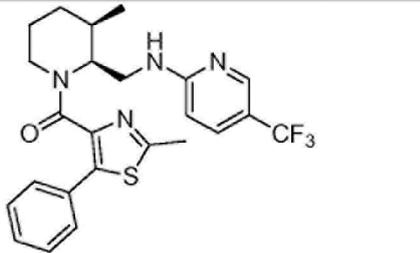
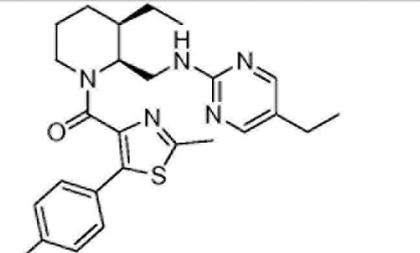
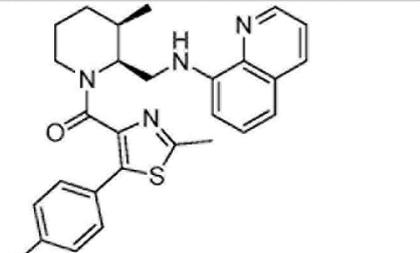
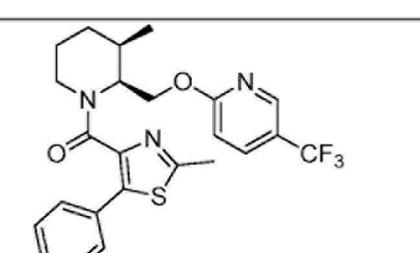
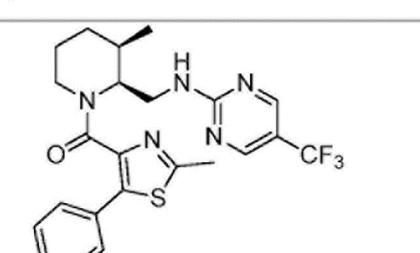
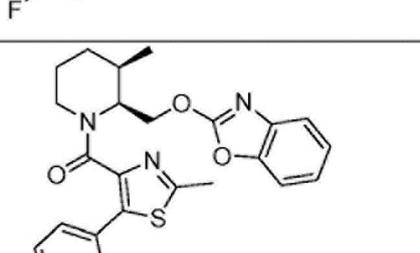
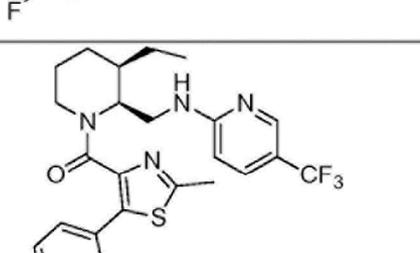
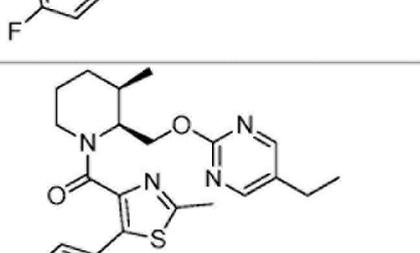
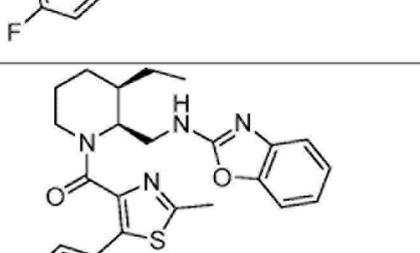
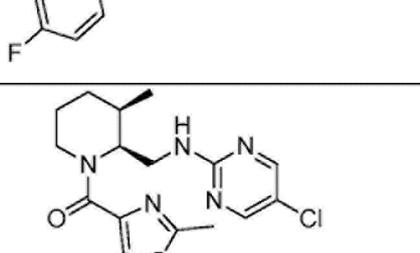
<p>Ejemplo 21</p>		<p>Ejemplo 26</p>	
<p>Ejemplo 22</p>		<p>Ejemplo 27</p>	
<p>Ejemplo 23</p>		<p>Ejemplo 28</p>	
<p>Ejemplo 24</p>		<p>Ejemplo 29</p>	
<p>Ejemplo 25</p>		<p>Ejemplo 30</p>	
<p>Ejemplo 25</p>		<p>Ejemplo 31</p>	

<p>Ejemplo 32</p>		<p>Ejemplo 37</p>	
<p>Ejemplo 33</p>		<p>Ejemplo 38</p>	
<p>Ejemplo 34</p>		<p>Ejemplo 39</p>	
<p>Ejemplo 35</p>		<p>Ejemplo 40</p>	
<p>Ejemplo 36</p>		<p>Ejemplo 41</p>	

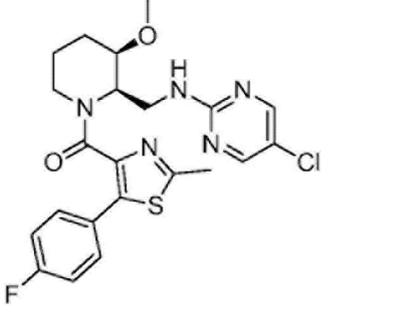
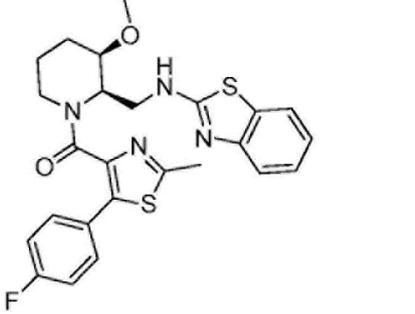
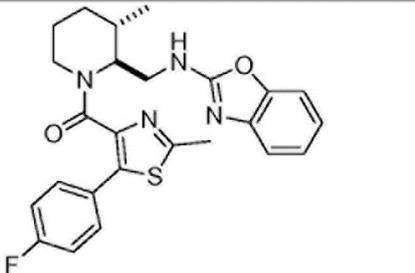
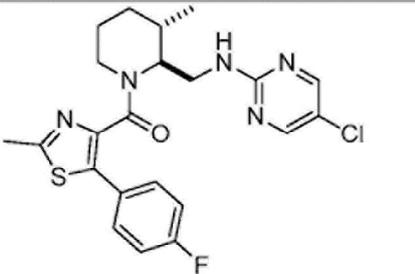
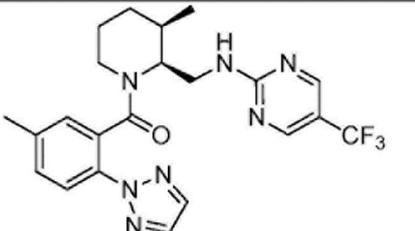
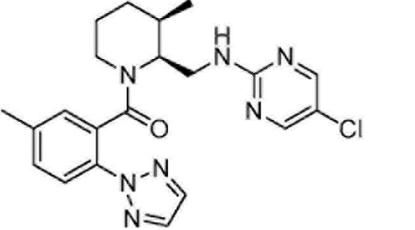
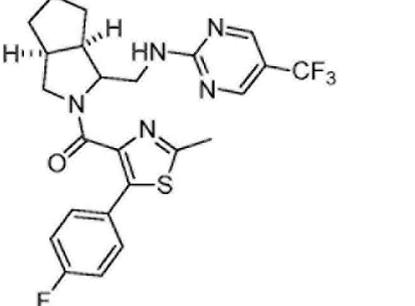
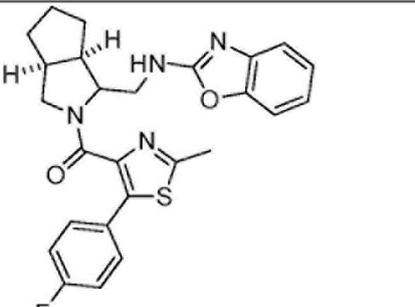
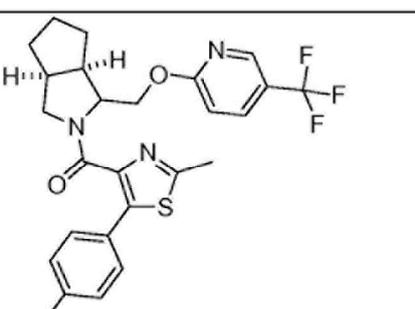
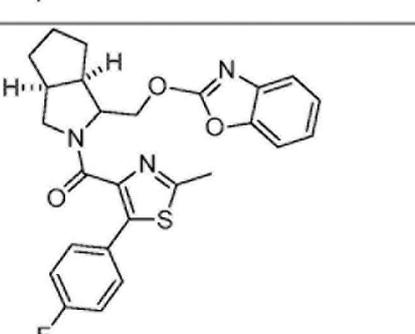
Ejemplo 42		Ejemplo 47	
Ejemplo 43		Ejemplo 48	
Ejemplo 44		Ejemplo 49	
Ejemplo 45		Ejemplo 50	
Ejemplo 46		Ejemplo 51	

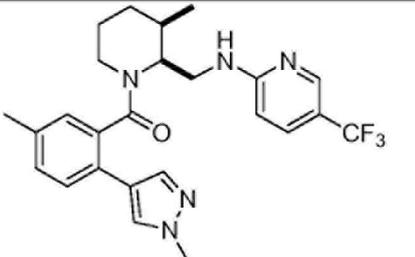
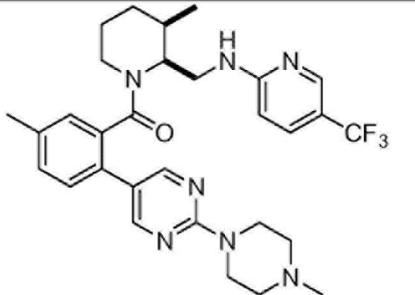
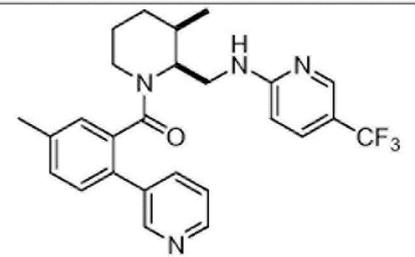
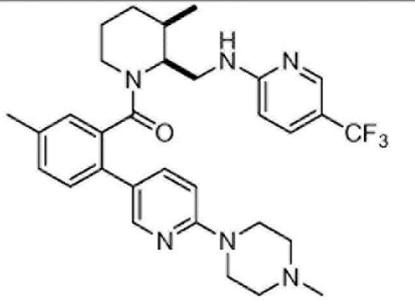
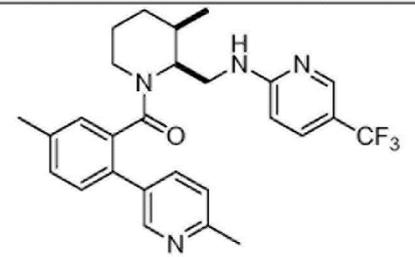
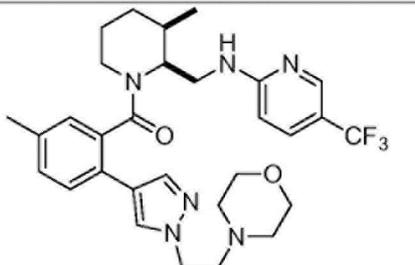
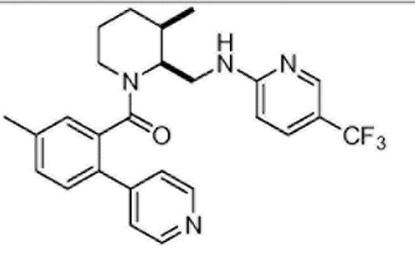
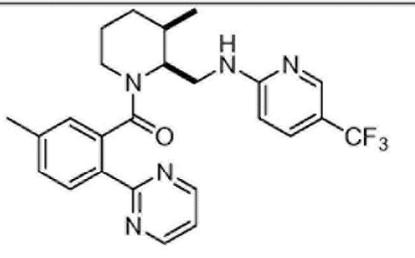
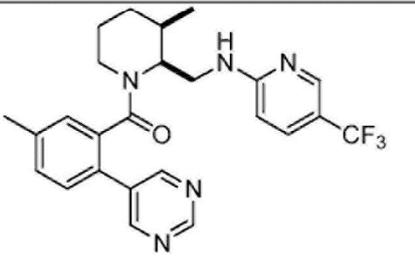
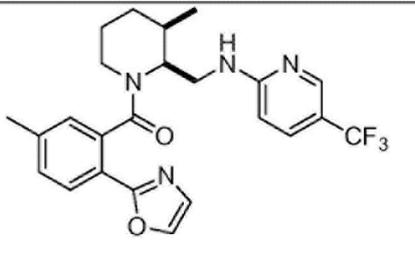
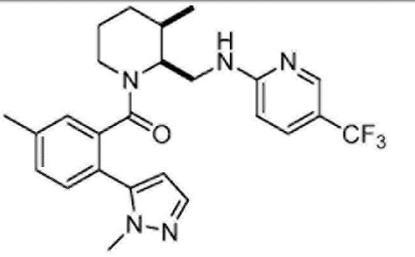
Ejemplo 52		Ejemplo 56	
Ejemplo 53		Ejemplo 57	
Ejemplo 54		Ejemplo 58	
Ejemplo 55		Ejemplo 59	
		Ejemplo 60	

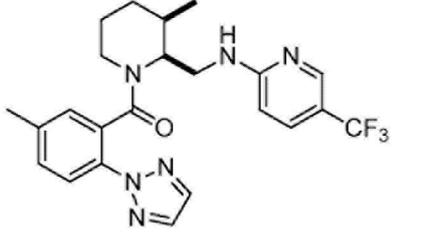
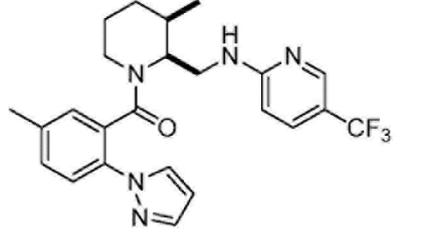
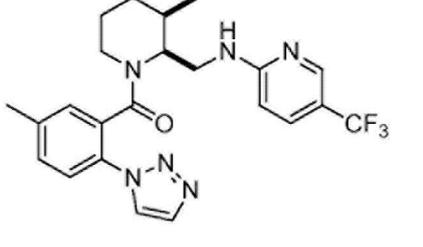
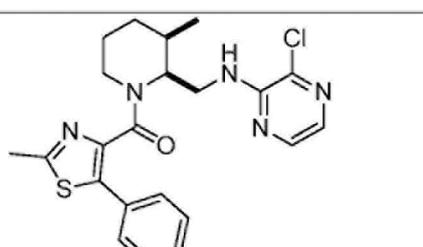
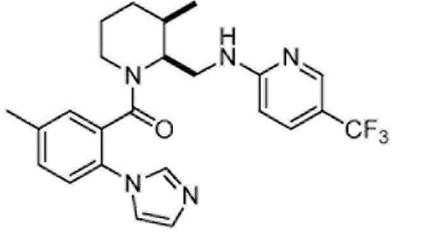
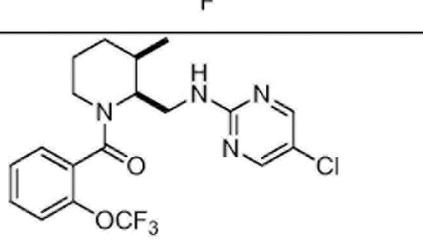
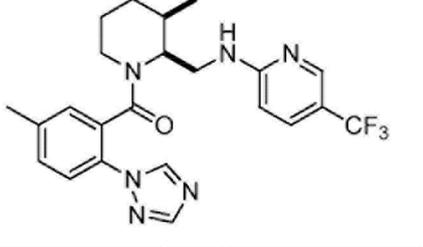
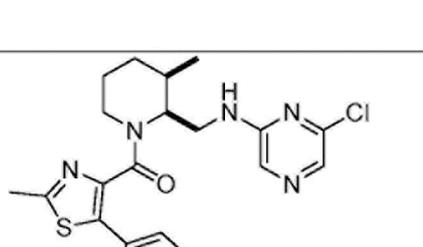
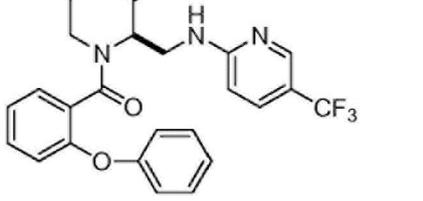
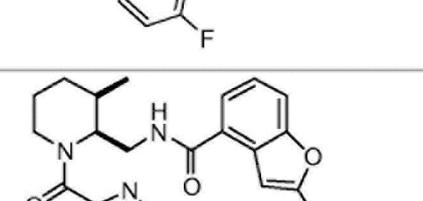
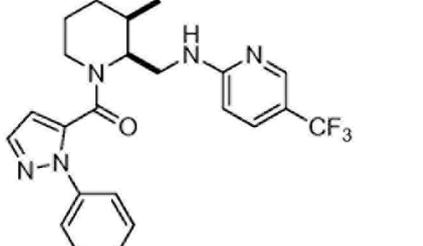
<p>Ejemplo 61</p>	
<p>Ejemplo 62</p>	
<p>Ejemplo 63</p>	
<p>Ejemplo 64</p>	
<p>Ejemplo 65</p>	
<p>Ejemplo 66</p>	
<p>Ejemplo 67</p>	
<p>Ejemplo 68</p>	
<p>Ejemplo 69</p>	
<p>Ejemplo 70</p>	
<p>Ejemplo 71</p>	
<p>Ejemplo 72</p>	

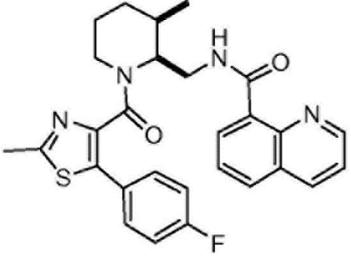
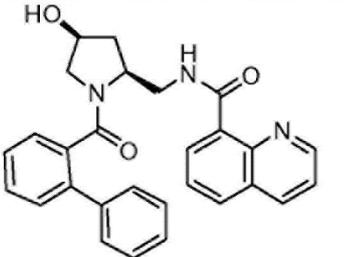
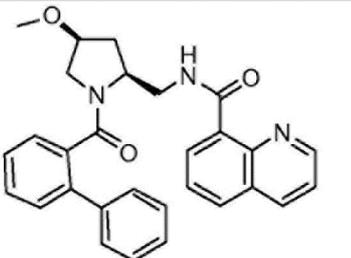
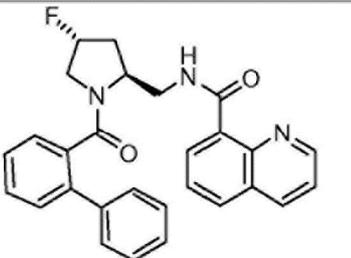
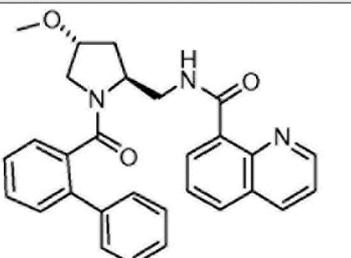
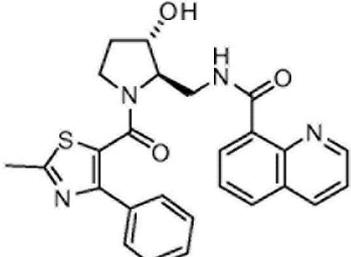
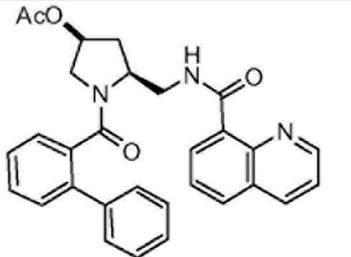
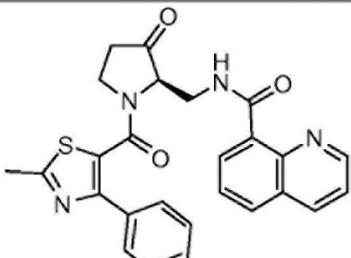
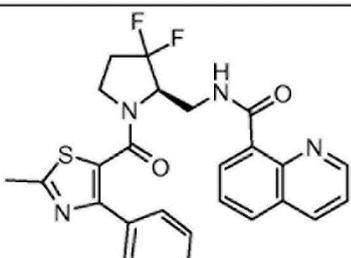
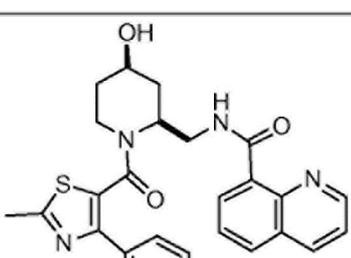
Ejemplo 73		Ejemplo 78	
Ejemplo 74		Ejemplo 79	
Ejemplo 75		Ejemplo 80	
Ejemplo 76		Ejemplo 81	
Ejemplo 77		Ejemplo 82	

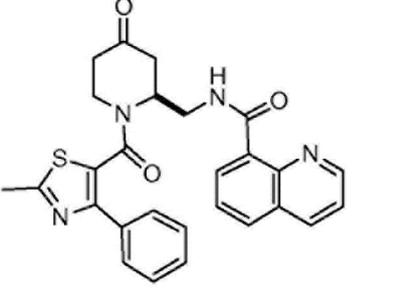
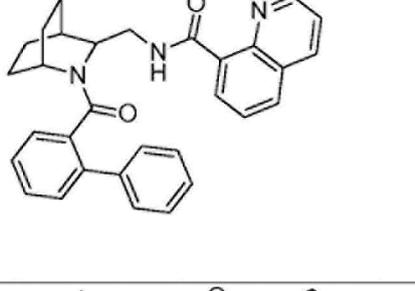
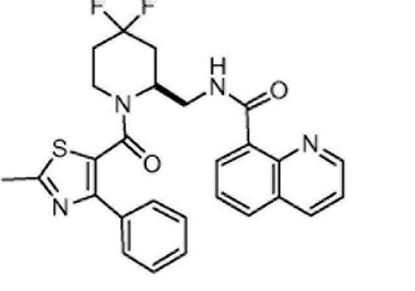
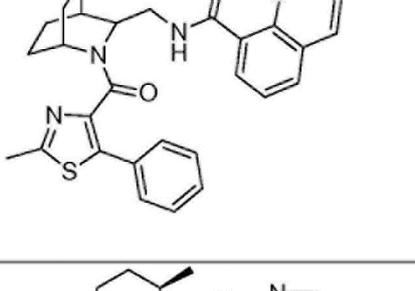
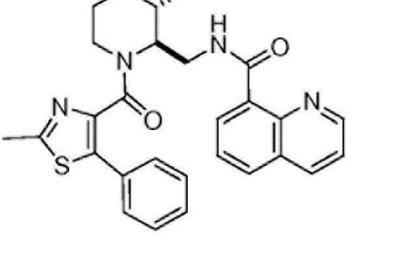
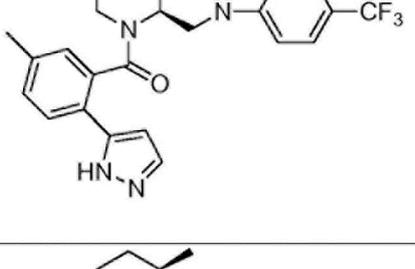
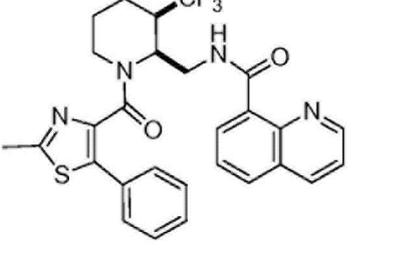
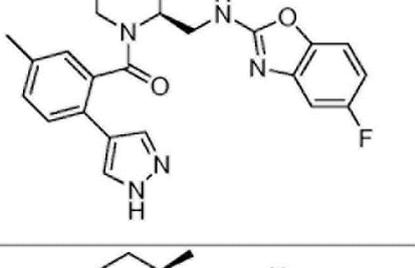
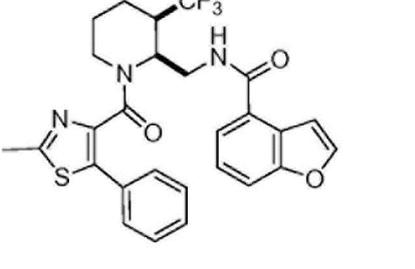
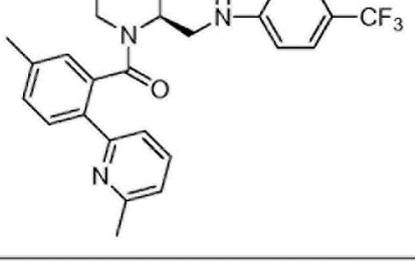
<p>Ejemplo 83</p>		<p>Ejemplo 88</p>	
<p>Ejemplo 84</p>		<p>Ejemplo 89</p>	
<p>Ejemplo 85</p>		<p>Ejemplo 90</p>	
<p>Ejemplo 86</p>		<p>Ejemplo 91</p>	
<p>Ejemplo 87</p>		<p>Ejemplo 92</p>	

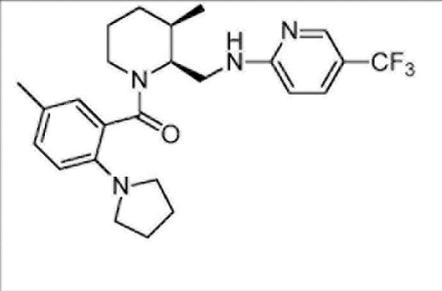
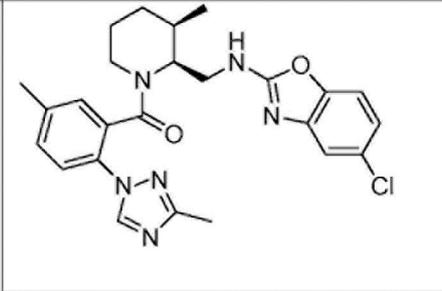
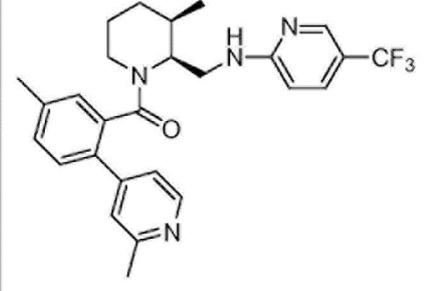
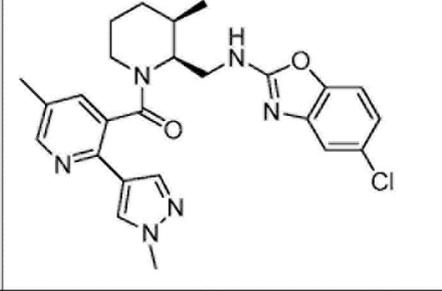
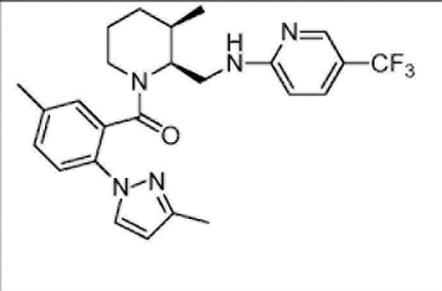
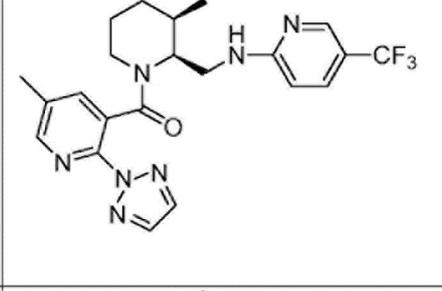
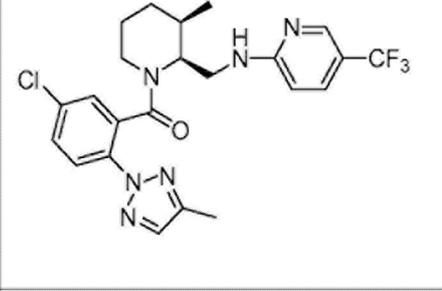
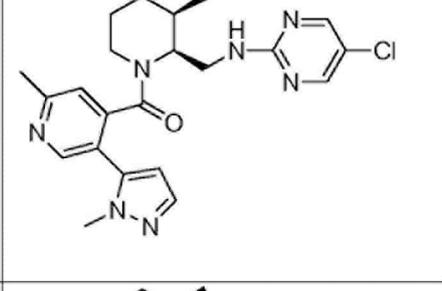
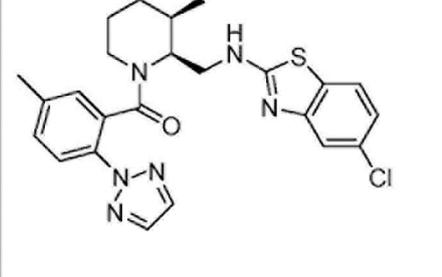
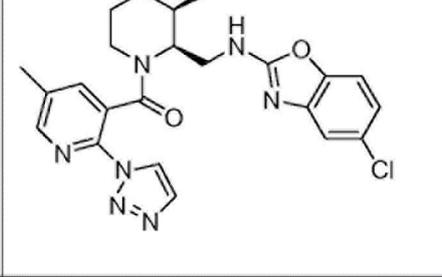
<p>Ejemplo 93</p>	
<p>Ejemplo 94</p>	
<p>Ejemplo 95</p>	
<p>Ejemplo 96</p>	
<p>Ejemplo 97</p>	
<p>Ejemplo 98</p>	
<p>Ejemplo 99</p>	
<p>Ejemplo 100</p>	
<p>Ejemplo 101</p>	
<p>Ejemplo 102</p>	

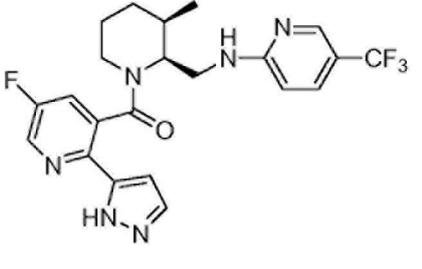
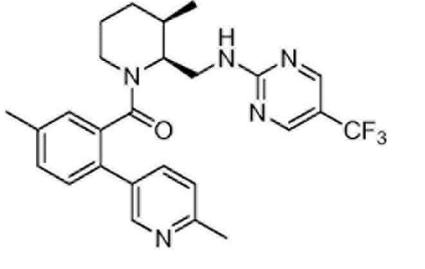
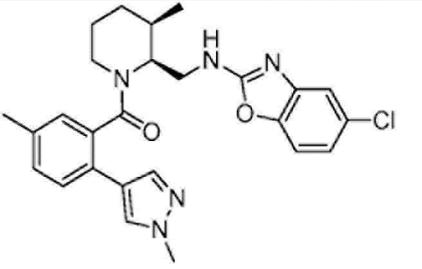
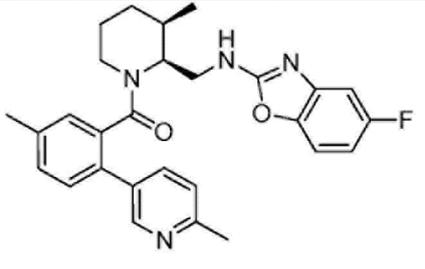
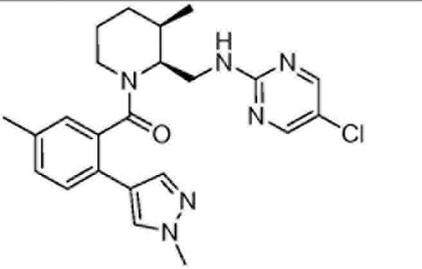
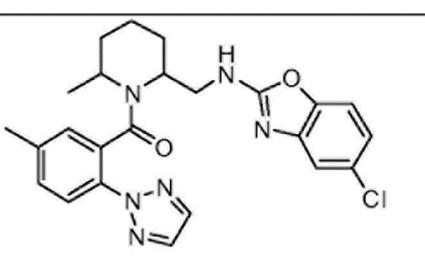
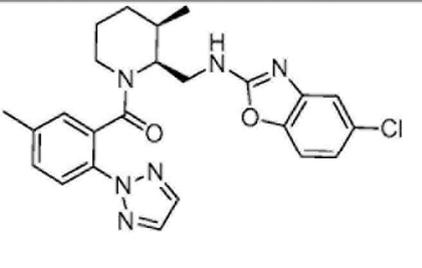
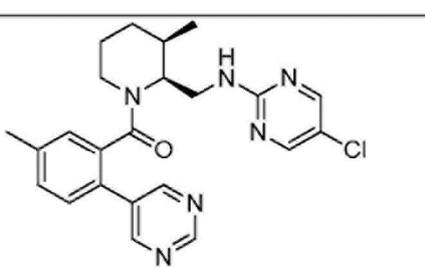
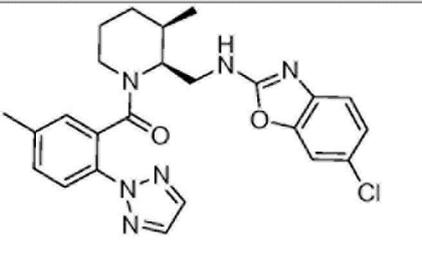
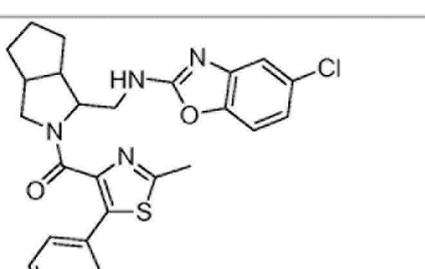
Ejemplo 103		Ejemplo 109	
Ejemplo 104		Ejemplo 110	
Ejemplo 105		Ejemplo 111	
Ejemplo 106		Ejemplo 112	
Ejemplo 107		Ejemplo 113	
Ejemplo 108			

<p>Ejemplo 114</p>		<p>Ejemplo 120</p>	
<p>Ejemplo 115</p>		<p>Ejemplo 121</p>	
<p>Ejemplo 116</p>		<p>Ejemplo 122</p>	
<p>Ejemplo 117</p>		<p>Ejemplo 123</p>	
<p>Ejemplo 118</p>		<p>Ejemplo 124</p>	
<p>Ejemplo 119</p>			

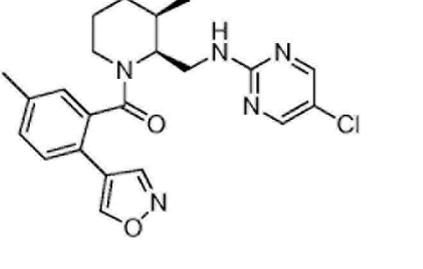
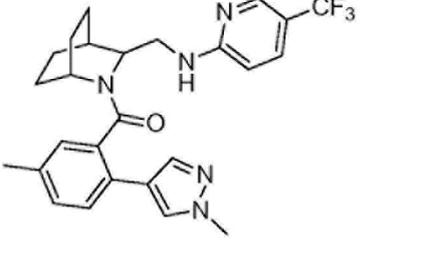
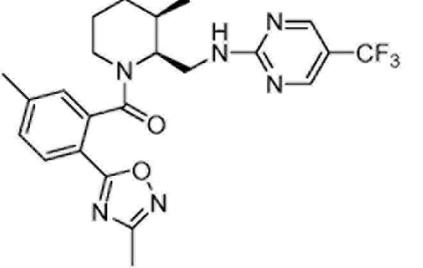
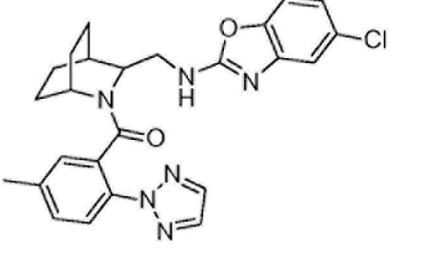
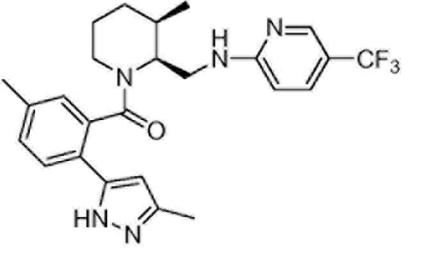
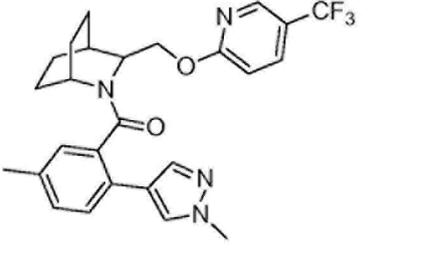
Ejemplo 125	
Ejemplo 126	
Ejemplo 127	
Ejemplo 128	
Ejemplo 129	
Ejemplo 130	
Ejemplo 131	
Ejemplo 132	
Ejemplo 133	
Ejemplo 134	

Ejemplo 135		Ejemplo 140	
Ejemplo 136		Ejemplo 141	
Ejemplo 137		Ejemplo 142 P	
Ejemplo 138		Ejemplo 143 P	
Ejemplo 139		Ejemplo 144 P	

<p>Ejemplo 145 P</p>		<p>Ejemplo 150 P</p>	
<p>Ejemplo 146 P</p>		<p>Ejemplo 151 P</p>	
<p>Ejemplo 147 P</p>		<p>Ejemplo 152 P</p>	
<p>Ejemplo 148 P</p>		<p>Ejemplo 153 P</p>	
<p>Ejemplo 149 P</p>		<p>Ejemplo 154 P</p>	

Ejemplo 155 P		Ejemplo 160 P	
Ejemplo 156 P		Ejemplo 161 P	
Ejemplo 157 P		Ejemplo 162 P	
Ejemplo 158 P		Ejemplo 163 P	
Ejemplo 159 P		Ejemplo 164 P	

<p>Ejemplo 165 P</p>		<p>Ejemplo 170 P</p>	
<p>Ejemplo 166 P</p>		<p>Ejemplo 171 P</p>	
<p>Ejemplo 167 P</p>		<p>Ejemplo 172 P</p>	
<p>Ejemplo 168 P</p>		<p>Ejemplo 173 P</p>	
<p>Ejemplo 169 P</p>		<p>Ejemplo 174 P</p>	

Ejemplo 175 P		Ejemplo 178 P	
Ejemplo 176 P		Ejemplo 179 P	
Ejemplo 177 P		Ejemplo 180 P	

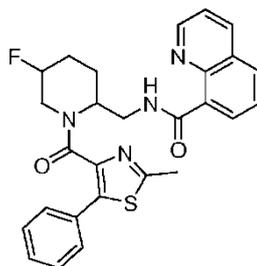
P = ejemplo profético

5 Ejemplos sintéticos

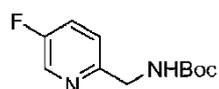
Ejemplo 1

rac-N-((5-fluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

10



(5-Fluoropiridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo

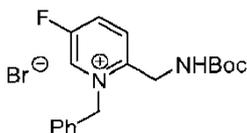


15

Una solución de (Boc)₂O (1,11 g, 5,16 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió a una mezcla de (5-fluoropiridin-2-

il)metanamina (0,64 g, 3,44 mmol) en CH_2Cl_2 gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con NaHCO_3 saturado. La parte orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío para dar el (5-fluoropiridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo deseado con un 83 % de rendimiento. ^1H RMN (MeOH-d_4 , 400 MHz) δ 8,39 (d, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 1,53 (s, 2H), 1,48 (s, 7H). MS (ESI) 227 (M+H).

Bromuro de 1-bencil-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluoropiridinio



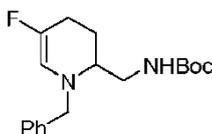
10

Una mezcla de bromuro de bencilo (4,21 mmol, 0,5 ml), (5-fluoropiridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo (3,49 mmol, 0,79 g) y acetona (4 ml) en un tubo sellado se calentó a 80 °C durante una noche. De acuerdo con una HPLC analítica, permaneció aproximadamente el 50 % del material de partida. Se añadió bromuro de bencilo adicional (33,68 mmol, 4,0 ml) y la reacción se continuó durante 8 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se cargó sobre una almohadilla de sílice que se aclaró con éter hasta la desaparición del bromuro de bencilo.

15

A continuación, la almohadilla de sílice se aclaró con MeOH. La retirada de MeOH al vacío dio el producto deseado bromuro de 1-bencil-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluoropiridinio como un sólido de color naranja claro con un 43 % de rendimiento. MS (ESI) 317 (M+H)

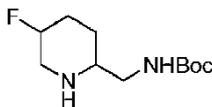
20 (1-Bencil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo



Se añadió NaBH_4 (5,56 mmol, 0,21 g) a una solución de bromuro de 1-bencil-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)metil)-5-fluoropiridinio (1,40 mmol, 0,60 g) en MeOH a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 40 minutos. Se comprobó una parte alícuota mediante HPLC analítica y permaneció parte del material de partida. Se añadió NaBH_4 adicional (5,56 mmol, 0,21 g) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 40 minutos más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. La capa de EtOAc se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío para dar el (1-bencil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo con un 62 % de rendimiento que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) 321 (M+H).

30

(5-fluoropiperidin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo

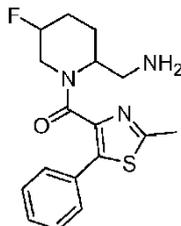


35

El (1-bencil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo descrito anteriormente y Pd/C al 10 % en MeOH se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado (5-fluoropiperidin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo con rendimiento cuantitativo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,56-4,47 (m, 1H), 3,34-3,17 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

40

Rac-(2-(Aminometil)-5-fluoropiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona



Procedimiento general A: Acoplamiento de amida usando HATU como agente de acoplamiento.

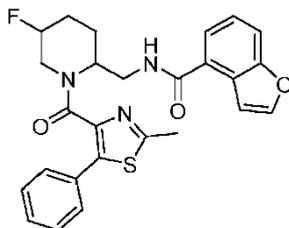
5 Una mezcla de (5-fluoropiperidin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo (0,43 mmol, 0,1 g), ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico (preparado como se describe en la bibliografía: véase, por ejemplo, el documento WO2008020405, 0,47 mmol, 0,1 g), diisopropiletilamina (0,47 mmol, 0,08 ml) y HATU (0,47 mmol, 0,18 g) en dimetilacetamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N y solución saturada de cloruro sódico sucesivamente. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el (5-fluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo deseado que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 El (5-fluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo descrito anteriormente se agitó en CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (5 ml) durante una noche y se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa de EtOAc se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para dar la (2-(aminometil)-5-fluoropiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona deseada con un 42 % de rendimiento en dos etapas.

20 El producto final *N*-((5-fluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó siguiendo el procedimiento general A usando (2-(aminometil)-5-fluoropiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. La RMN del producto deseado indicaba la presencia de dos rotámeros en una relación 1/2. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,02-10,99 (m, 0,33 H), 10,73-10,70 (m, 0,67 H), 9,05-9,03 (m, 0,33 H), 8,98-8,97 (m, 0,67 H), 8,62-8,59 (m, 1,33 H), 8,52-8,50 (M, 0,67 h), 8,24-8,19 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 1,33 H), 7,72-7,68 (m, 0,67 H), 7,47-7,43 (m, 0,67 H), 7,34-7,32 (m, 2,33 H), 7,19-7,10 (m, 2H), 5,08-4,67 (m, 2H) 3,98-3,34 (m, 4H), 2,65 (s, 1H), 2,23 (s, 2H), 2,12-1,69 (m, 2,67 H), 1,41-1,39 (m, 1,33 H). MS (ESI) 489 (M+H).

Ejemplo 2

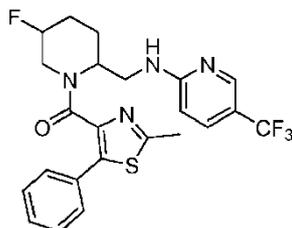
30 *N*-((5-fluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



35 Se preparó *N*-((5-fluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida siguiendo el procedimiento general A usando (2-(aminometil)-5-fluoropiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona y ácido benzofuran-4-carboxílico. MS (ESI) 478 (M+H).

Ejemplo 3

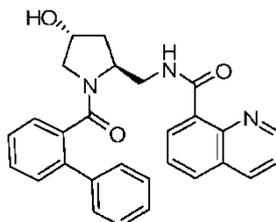
40 (5-Fluoro-2-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-met-5-feniltiazol-4-il)metanona



Procedimiento general B: aminación de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina. Una mezcla de (2-(aminometil)-5-fluoropiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona (0,18 mmol, 0,06 g), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (0,38 mmol, 0,07 g) y Cs_2CO_3 en DMF (1,5 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío. La (5-fluoro-2-((5-(trifluorometil)piridin-2-ilamino)metil)piperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona deseada se aisló mediante HPLC preparativa. MS (ESI) 479 (M+H).

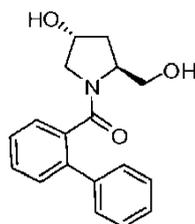
10 Ejemplo 4

N-(((2S,4R)-1-(Bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



15

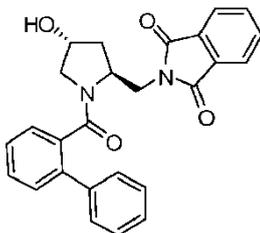
Bifenil-2-il((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona



20 La formación del enlace amida se llevó a cabo usando una adaptación del procedimiento general A, anteriormente. Una mezcla de 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4R)-*tert*-butilo disponible en el mercado (3,26 g, 15 mmol) en 50 ml de DCM/TFA (3:2, v/v) se agitó a t.a. durante 4 h, se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón como una sal de TFA impura de (3R,5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol, que se disolvió en DMF (28 ml), con la adición de ácido bifenil-2-carboxílico (3,05 g, 15,4 mmol) y HATU (5,86 g, 15,4 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C, se le añadió Et_3N (8,8 ml, 63 mmol) gota a gota y se dejó calentar a t.a. gradualmente y se agitó durante una noche. Se añadió NaOH 2 M (ac.) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). La solución en EtOAc combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío a un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 10 % en EtOAc) para proporcionar bifenil-2-il((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona como un sólido de color blanquecino (2,0 g, 45 % de rendimiento en dos etapas). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,59-7,57 (m, 2H), 7,54-7,40 (m, 7H), 4,44 (sa, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,62 (sa, 1H), 3,32 (sa, 1H), 3,04-2,96 (m, 1H), 2,60 (sa, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,61 (sa, 2H). MS (ESI) 298,04 (M+H).

2-(((2S,4R)-1-(Bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

35



Procedimiento general C: conversión de un grupo hidroxilo en un grupo amino mediante protocolo de Mitsunobu y escisión de hidrazina

5 Una solución de bifenil-2-il((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metanona (1,67 g, 5,6 mmol), ftalimida (1,24 g, 8,4 mmol) y trifetilfosfina (2,20 g, 8,4 mmol) en THF (56 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió DIAD (1,63 ml, 8,4 mmol) gota a gota. La suspensión resultante se dejó calentar a t.a. gradualmente y se agitó durante una noche, se concentró al vacío a un aceite de color marrón que se eluyó en una columna de gel de sílice (EtOAc al 70 %
10 hexanos) para proporcionar 2-(((2S,4R)-1-(bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona como un sólido de color blanco contaminado con óxido de trifetilfosfina y se usa tal cual.

((2S,4R)-2-(aminometil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(bifenil-2-il)metanona



15 Una mezcla de la 2-(((2S,4R)-1-(bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona mencionada anteriormente (~5,6 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,65 ml, 10 mmol) en MeOH se agitó a 70 °C durante 4 h. La suspensión de color blanco resultante se enfrió a t.a., se filtró y el filtrado se concentró al vacío a un sólido de color
20 blanco, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 % MeOH) para proporcionar ((2S,4R)-2-(aminometil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(bifenil-2-il)metanona como un sólido de color blanco (1,1 g, 66 % de rendimiento en dos etapas. MS (ESI) 297,05 (M+H).

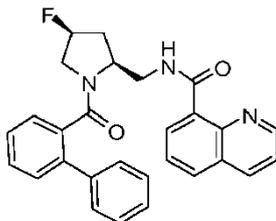
N-(((2S,4R)-1-(Bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

25 Se obtuvo N-(((2S,4R)-1-(bifenilcarbonil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida como una mezcla de rotámeros 3:1 siguiendo el procedimiento general A usando ((2S,4R)-2-(aminometil)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)(bifenil-2-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,28-11,01 (m, 1H), 8,84-8,70 (m, 1H), 8,60-8,40 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,50-7,03 (m, 11H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H),
30 3,54-3,28 (m, 2H), 2,86-2,56 (m, 3H), 1,99-1,70 (m, 2H). MS (ESI) 452,16 (M+H).

Ejemplo 5

N-(((2S,4S)-1-(Bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

35



Procedimiento general D: fluoración de un grupo hidroxilo:

Una mezcla de *N*-(((2*S*,4*R*)-1-(bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,045 g, 0,10 mmol) en DCM se enfrió a -78 °C, se le añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (Aldrich) (41 µl, 0,22 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 h, se le dejó enfriar a t.a. gradualmente durante 1,5 h y se agitó a t.a. durante 0,5 h, que se inactivó mediante adición lenta de MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) como eluyente para proporcionar *N*-(((2*S*,4*S*)-1-(bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida como un sólido de color blanco. MS (ESI) 454,14 (M+H).

10 Ejemplo 6

(*S*)-*N*-((1-(Bifenilcarbonil)-4-oxopirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



15

Procedimiento general E: oxidación de Swern de alcoholes a cetonas:

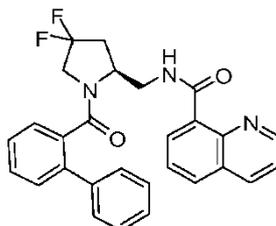
A una solución de cloruro de oxalilo (39 µl, 0,45 mmol) en DCM (7 ml) a -78 °C, se le añadió una solución de DMSO (64 µl, 0,90 mmol) en DCM (4 ml). Después de agitar a -78 °C durante 15 minutos, se añadió una solución de *N*-(((2*S*,4*R*)-1-(bifenilcarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,135 g, 0,30 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, se trató con Et₃N (0,25 ml, 1,8 mmol) gota a gota y a continuación se le dejó enfriar a t.a. gradualmente durante 1,5 h. La mezcla se concentró a continuación al vacío a un sólido de color beige y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 70 % en EtOAc) para proporcionar (*S*)-*N*-((1-(bifenilcarbonil)-4-oxopirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida como un sólido de color blanco (0,071 g, 53 % de rendimiento). MS (ESI) 450,12 (M+H).

25

Ejemplo 7

(*S*)-*N*-((1-(Bifenilcarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

30



Procedimiento general F: fluoración del grupo carbonilo:

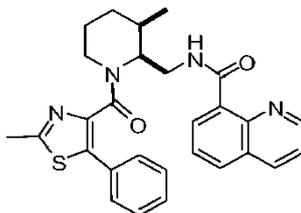
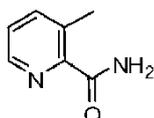
Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (32 µl, 0,18 mmol) gota a gota a una solución de (*S*)-*N*-((1-(bifenilcarbonil)-4-oxopirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,036 g, 0,080 mmol) en DCM (80 µl), seguido por la adición de EtOH (1 µl) y se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla se inactivó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo y agua (TFA al 0,1 %) como eluyente para proporcionar (*S*)-*N*-((1-(bifenilcarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida como un sólido de color blanco. MS (ESI) 472,14 (M+H).

40

Ejemplo 8

rac-*N*-(((2*S*,3*R*)-3-Metil-1-(2-metil-1-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

45

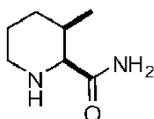
3-Metilpicolinamida

5

Una mezcla de 3-metilpicolinonitrilo (2,36 g, 20 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (12,5 ml) se agitó a 80 °C durante 25 minutos. La solución se enfrió a t.a., se vertió en agua (80 ml), seguida por la adición de Na₂CO₃ saturado (ac.) hasta pH ~7. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x) y la capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 3-metilpicolinamida como un sólido de color blanco (2,65 g, 97 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,43 (dd, 1H), 7,93 (sa, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 5,44 (sa, 1H), 2,76 (s, 3H).

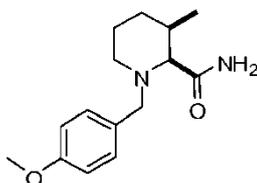
rac-(2S,3R)-3-Metilpiperidin-2-carboxamida

15



Una mezcla de 3-metilpicolinamida (2,23 g, 16,4 mmol) y PtO₂ (0,18 g, 0,8 mmol) en ácido acético (55 ml) se colocó en un aparato de hidrogenación de tipo agitador de Parr, se presurizó a 4,70 bar con H₂ y se mantuvo a t.a. durante 7 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío a un sólido. Una mezcla de este sólido impuro y DCM y Na₂CO₃ sólido, se agitaron a t.a. durante una noche. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar *rac*-(2S,3R)-3-metilpiperidin-2-carboxamida como un sólido de color blanco (2,0 g, 86 % de rendimiento). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,51 (sa, 1H), 5,32 (sa, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,73-1,58 (m, 4H), 1,42-1,39 (m, 1H), 1,00 (d, 3H).

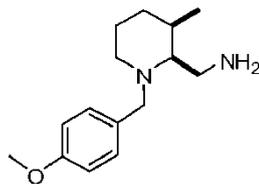
25

rac-(2S,3R)-1-(4-Metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-carboxamida

Se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,0 ml, 7,5 mmol) a una mezcla de *rac*-(2S,3R)-3-metilpiperidin-2-carboxamida (0,71 g, 5,0 mmol) en Na₂CO₃ saturado (ac.)/DCM (15 ml, 1:2 v/v) y se agitó vigorosamente a t.a. durante una noche. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío a un residuo de color blanco, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 100 %) para proporcionar *rac*-(2S,3R)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-carboxamida como un sólido de color blanco (0,61 g, 41 % de rendimiento). MS (ESI) 262,98 (M+H).

35

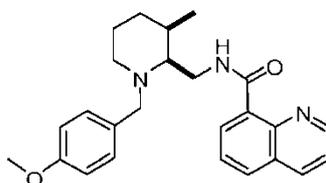
rac-((2S,3R)-1-(4-Metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-il)metanamina



Se añadió *Rac*-(2*S*,3*R*)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-carboxamida (0,61 g, 2,33 mmol) por partes a una suspensión de LiAlH₄ (0,30 g, 7,50 mmol) y THF (12 ml) y se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C y se inactivó con agua y NaOH (ac.). La mezcla resultante se agitó a t.a. durante 1 h, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar *rac*-((2*S*,3*R*)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-il)metanamina como un aceite incoloro, usado tal cual sin purificación adicional.

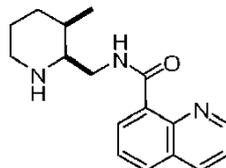
rac-*N*-(((2*S*,3*R*)-1-(4-Metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

10



Se obtuvo *rac*-*N*-(((2*S*,3*R*)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida siguiendo el procedimiento general A usando la *rac*-((2*S*,3*R*)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-il)metanamina impura mencionada anteriormente y ácido quinolin-8-carboxílico. MS (ESI) 404,24 (M+H).

rac-*N*-(((2*S*,3*R*)-3-Metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



20

Se añadió nitrato de cerio amoniacal (1,25 g, 2,28 mmol) por partes a una mezcla de *rac*-*N*-(((2*S*,3*R*)-1-(4-metoxibencil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,23 g, 0,57 mmol) en acetona/agua (10 ml, 9:1 v/v) a 0 °C y se dejó agitar a t.a. durante 5 h. se añadió NaHCO₃ saturado (ac.) y la suspensión resultante se agitó a t.a. durante 10 minutos, se concentró al vacío para retirar la acetona, a continuación se filtró a través de Celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado bicapa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color marrón como una mezcla 1:1 de *rac*-*N*-(((2*S*,3*R*)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida/4-metoxibenzaldehído, que se usó tal cual sin purificación adicional. MS (ESI) 284,13 (M+H).

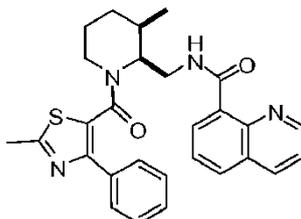
rac-*N*-(((2*S*,3*R*)-3-Metil-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

Se obtuvo *rac*-*N*-(((2*S*,3*R*)-3-metil-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida como una mezcla de rotámeros 1:1 siguiendo el procedimiento general A usando la *rac*-*N*-(((2*S*,3*R*)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida impura mencionada anteriormente y ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 485,12 (M+H).

Ejemplo 9.

rac-*N*-(((2*S*,3*R*)-3-Metil-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

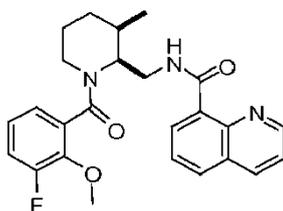
40



Se obtuvo *rac-N-(((2S,3R)-3-metil-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida* siguiendo el procedimiento general A usando la *rac-N-(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida* impura mencionada anteriormente y ácido 2-metil-4-feniltiazol-5-carboxílico. MS (ESI) 485,15 (M+H).

Ejemplo 10.

rac-N-(((2S,3R)-1-(3-Fluoro-2-metoxibenzoil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



10

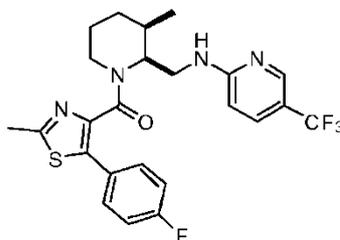
Se obtuvo *rac-N-(((2S,3R)-1-(3-fluoro-2-metoxibenzoil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida* siguiendo el procedimiento general A usando la *rac-N-(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida* impura mencionada anteriormente y ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) 436,14 (M+H).

15

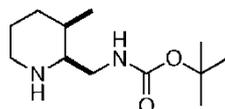
Ejemplo 11.

rac-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

20



*(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de *rac-terc-butilo**



25

A una solución de 3-metil-2-cianopiridina (5 g) en ácido acético se le añadió Pd/C al 10 %. El frasco agitador de Parr se evacuó/se purgó con H₂ 3 veces, y a continuación se agitó a 50 psi hasta que el material de partida se consumió (típicamente <1 h). La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar sal del ácido acético de (3-metilpiridin-2-il)metanamina que se usó sin purificación adicional.

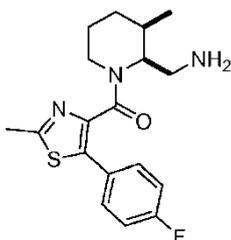
30

A la sal impura en THF se le añadió NaOH 1 M ac., seguido por BOC₂O (2 eq). A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Después de ~16 h, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar ((3-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de *rac-terc-butilo*.

35

A una solución de la piridilamina protegida con BOC en MeOH se le añadió catalizador de Nishimura. El frasco agitador de Parr se evacuó/se purgó con H₂ (3x) y a continuación se agitó a 50 psi durante 24 h. La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite casi incoloro, y se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 6,7 (s a, NH), 4,0 (s a, 1H), 2,9-2,7 (m, 3H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,5-2,4 (m, 1H), 1,7-1,6 (s a, 1H), 1,6-1,45 (m, 3H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,2 (m, 1H), 0,8 (d, 3H).

rac-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



10

A una solución de (((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (1,5 g) de la etapa anterior en CH₂Cl₂ se le añadió DIEA (2 eq) seguido por ácido 2-metil-5-(4-fluorofeniltiazol)-4-carboxílico (2 g) y HATU (3,3 g). A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h, y a continuación se concentró al vacío para retirar el CH₂Cl₂. El residuo impuro se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado acuoso, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar (((2S,3R)-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro que cristalizó (2 g).

A una solución de este carbamato en CH₂Cl₂ se le añadió TFA (1:1 v/v). La reacción se envejeció a temperatura ambiente y se monitorizó para la desaparición del material de partida mediante HPLC analítica de fase inversa. Cuando el material de partida se consumió, la reacción se concentró al vacío. El residuo impuro se recogió en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido que cristalizó. MS (ESI) 348,06 (M+H).

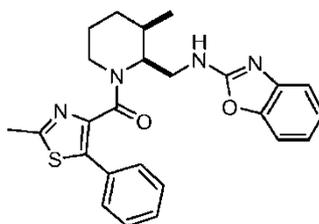
25

rac-5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina, y K₂CO₃ en DMAC se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido que solidificó. MS (ESI) 493,01 (M+H).

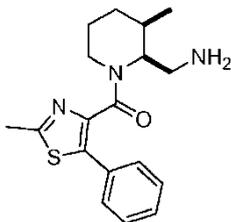
35 **Ejemplo 12.**

rac-((2S,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona



40

rac-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando (((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo y ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 5 330,08 (M+H).

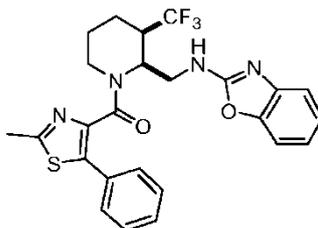
rac-((2S,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona

Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona, 2-clorobenzoxazol, y 10 DIEA en CH₂Cl₂ se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dejar un sólido casi incoloro. Este sólido se trituró con Et₂O/hexanos para dejar el compuesto del título como un sólido incoloro homogéneo mediante análisis por HPLC. MS (ESI) 447,03 (M+H).

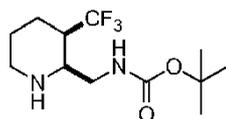
Ejemplo 13.

15

rac-((2S,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona



20 (((2S,3R)-3-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para (((2S,3R)-3- 25 metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de *rac*-terc-butilo comenzando con 3-(trifluorometil)picolinonitrilo. ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 5,1 (s a, NH), 3,25 (s a, 2H), 3,1 (s a, 1H), 2,8 (a, 2H), 2,7 (a, 2H), 2,4 (a, 1H), 1,8-1,6 (m, 3H), 1,4 (s, 9H); MS (ESI) 283,2 (M+H).

rac-((2S,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona

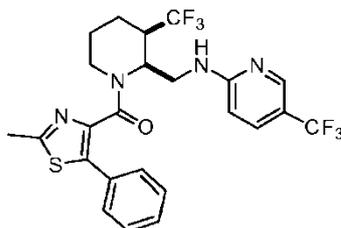
30

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para los ejemplos 11 y 12. MS (ESI) 501,05 (M+H).

Ejemplo 14.

35

rac-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)((2S,3R)-3-(trifluorometil)-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

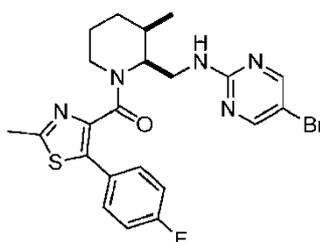


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para los ejemplos 11 y 12 comenzando con 3-(trifluorometil)picolinonitrilo. MS (ESI) 528,98 (M+H).

5

Ejemplo 15.

rac-((2S,3R)-2-(((5-bromopirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



10

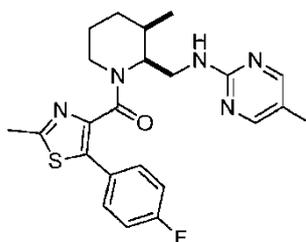
Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 5-bromo-2-cloropirimidina, y DIEA en isopropanol se agitó a 120 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La reacción estaba completa según se consideró mediante HPLC analítica de fase inversa. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 505,88 (M+H).

15

Ejemplo 16.

rac-((2S,3R)-2-(((5-etilpirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

20



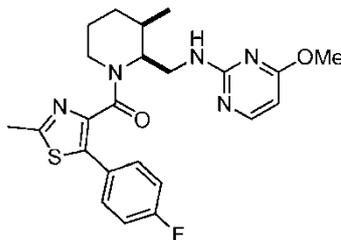
Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 5-etil-2-cloropirimidina, y DIEA en isopropanol se agitó a 110 °C durante 18 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 454,02 (M+H).

25

Ejemplo 17.

rac-5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)((2S,3R)-2-(((4-metoxipirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)metanona

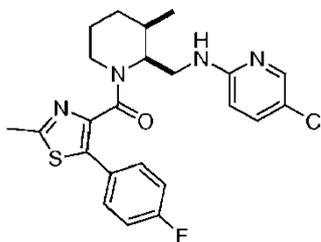
30



Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 4-metoxi-2-cloropiridina, y DIEA en isopropanol se agitó a 110 °C durante 18 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío.
5 La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 456,02 (M+H).

Ejemplo 18.

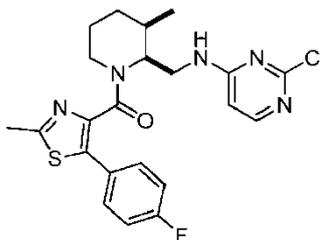
10 *rac*-((2S,3R)-2-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 2-fluoro-5-cloropiridina, y K₂CO₃ en DMAC se agitó a 120 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 458,95 (M+H).

Ejemplo 19

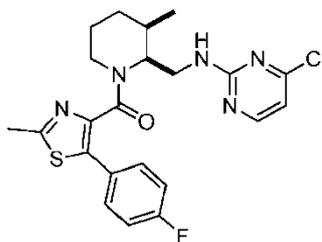
20 *rac*-((2S,3R)-2-(((2-cloropirimidin-4-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



25 Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 2,4-dicloropirimidina, y K₂CO₃ en DMAC se agitó a 120 °C durante 18 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título como el isómero principal. MS (ESI) 459,94 (M+H).

30 **Ejemplo 20.**

rac-((2S,3R)-2-(((4-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



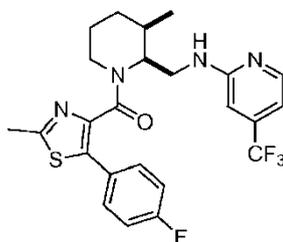
El compuesto del título se aisló como el isómero secundario en la reacción descrita para el ejemplo 19. MS (ESI) 459,94 (M+H).

5

Ejemplo 21.

rac-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)((2S,3R)-3-metil-2-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

10

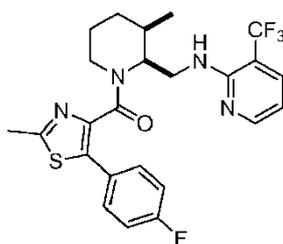


Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina, Pd₂dba₃, BINAP, y NaOtBu en tolueno se purgó con argón, y a continuación se agitó a 70 °C durante 12 h. La reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 492,97 (M+H).

Ejemplo 22.

20

rac-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)((2S,3R)-3-metil-2-(((3-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



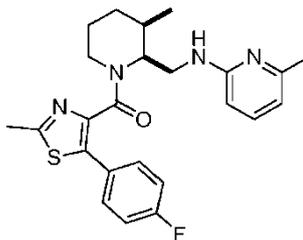
25

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 21 usando 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina. MS (ESI) 493,01 (M+H).

Ejemplo 23.

30

rac-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)((2S,3R)-3-metil-2-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

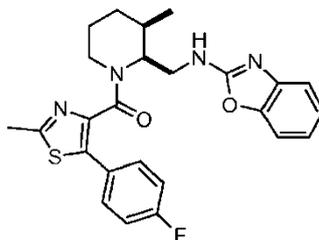


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 21 usando 2-bromo-6-(metil)piridina. MS (ESI) 439,04 (M+H).

5

Ejemplo 24.

rac-((2S,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



10

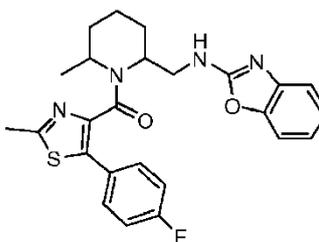
Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 2-clorobenzoxazol, y DIEA en CH₂Cl₂ se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dejar un sólido casi incoloro. Este sólido se trituró con Et₂O/hex para dejar el compuesto del título como un sólido incoloro homogéneo mediante análisis por HPLC. MS (ESI) 465,03 (M+H).

15

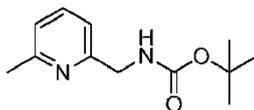
Ejemplo 25.

rac-(2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

20



((6-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

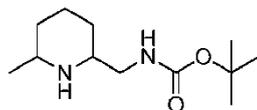


25

A una solución de 6-metil-2-cianopiridina (5 g) y BOC₂O en EtOAc se le añadió Pd/C al 10 %. La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de H₂ durante 24 h, y a continuación se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 7,6 (t, 1H), 7,4 (s a, NH), 7,2 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,2 (d, 2H), 2,4 (s, 3H), 1,4 (s, 9H).

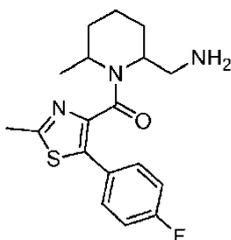
30

((6-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de rac-terc-butilo



A una solución del producto de la etapa anterior en MeOH se le añadió catalizador de Nishimura. El frasco agitador de Parr se evacuó/se purgó con H₂ (3x) y a continuación se agitó a 50 psi durante 24 h. La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite casi incoloro, y se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (D₆-DMSO, 400 MHz) δ 6,75 (s a, NH), 3,3 (s a, 1H), 2,9-2,8 (m, 1H), 2,8-2,7 (m, 1H), 2,5-2,4 (m, 1H), 2,0-1,8 (s a, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,3-1,2 (m, 1H), 0,95 (d,3H), 0,9-0,8 (m, 2H).

10 rac-(2-(aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



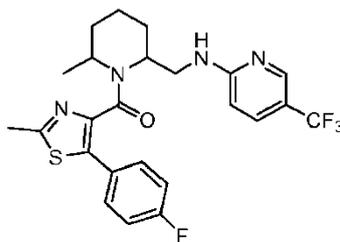
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11. MS (ESI) 348,11 (M+H).

rac-(2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 12. MS (ESI) 465,08 (M+H).

Ejemplo 26.

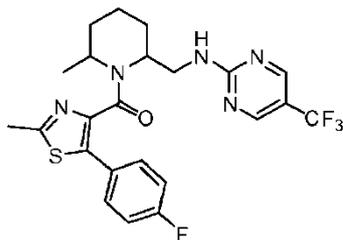
25 rac-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(2-metil-6-(((5-trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11. MS (ESI) 493,04 (M+H).

30 **Ejemplo 27**

(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(2-metil-6-(((5-trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11. MS (ESI) 494,04 (M+H).

5

Ejemplo 28

(2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

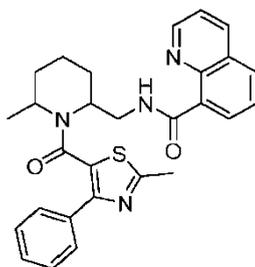


10

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11. MS (ESI) 460,04 (M+H).

15 Ejemplo 29

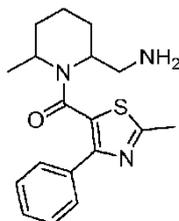
N-((6-Metil-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



20

Parte I:

(2-(Aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona



25

Procedimiento general G: reorganización de Curtius de ácido carboxílico. Se añadieron cloroformiato de etilo (0,28 mmol, 0,027 ml) y trietilamina (0,28 mmol, 0,04 ml) a una solución de ácido 2-(6-metil-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)acético (0,14 mmol, 0,05 g) secuencialmente a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a

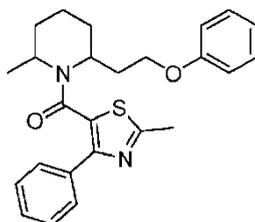
temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, una solución acuosa de NaN_3 (1,40 mmol, 0,045 g) en agua (1 ml) se añadió a 0 °C con agitación vigorosa. La reacción se rastreó mediante HPLC analítica. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo resultante se mezcló con tolueno/*t*BuOH (5 ml/5 ml) y se llevó a reflujo a 110 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para dar (6-metil-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo que se desprotegió de Boc en TFA/ CH_2Cl_2 (volumen: 1/1) para dar la (2-(aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona deseada.

N-((6-Metil-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general **A** usando (2-(aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. MS (ESI) 485 (M+H).

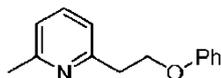
Ejemplo 30

(2-Metil-4-feniltiazol-5-il)(2-metil-6-(2-fenoxietil)piperidin-1-il)metanona



Parte I

2-Metil-6-(2-fenoxietil)piridina

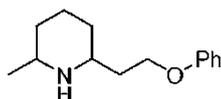


Se añadió MsCl (6,7 mmol, 0,52 ml) a una solución de 6-metil-2-piridinetanol (6,7 mmol, 0,92 g) y trietilamina (13,4 mmol, 1,88 ml) en tolueno (6 ml) a 0 °C gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El precipitado generado a partir de la reacción se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar metanosulfonato de 2-(6-metilpiridin-2-il)etilo impuro que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una mezcla del metanosulfonato de 2-(6-metilpiridin-2-il)etilo descrito anteriormente, PhOH (13,4 mmol, 1,26 g) y NaOH (13,4 mmol, 0,54 g) en isopropanol (20 ml) se llevó a reflujo a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en EtOAc que se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío. El producto impuro se purificó mediante cromatografía para dar la 2-metil-6-(2-fenoxietil)piridina deseada como un aceite incoloro con un 26 % de rendimiento.

Parte II

2-Metil-6-(2-fenoxietil)piperidina



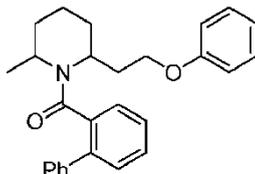
Procedimiento general H: hidrogenación de piridina a piperidina usando catalizador de Adam. 2-Metil-6-(2-fenoxietil)piridina (0,19 mmol, 0,04 g) y catalizador de Adam (0,09 mmol, 0,02 g) en MeOH se agitaron a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado 2-metil-6-(2-fenoxietil)piperidina al 30 % de conversión. El residuo impuro se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

La (2-metil-4-feniltiazol-5-il)(2-metil-6-(2-fenoxietil)piperidin-1-il)metanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando 2-metil-6-(2-fenoxietil)piperidina y ácido 2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,64-7,60 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 2H), 6,64-6,62 (m, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,93-3,78 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,55 (s, 2H), 2,01-2,00 (m, 1H), 1,48-1,21 (m, 9H). MS (ESI) 421 (M+H).

Ejemplo 31

Bifenil-2-il(2-metil-6-(2-fenoxietil)piperidin-1-il)metanona

10

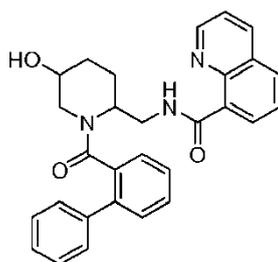


La bifenil-2-il(2-metil-6-(2-fenoxietil)piperidin-1-il)metanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando 2-metil-6-(2-fenoxietil)piperidina y ácido bifenil-2-carboxílico. MS (ESI) 400 (M+H).

15

Ejemplo 32

N-((1-(bifenilcarbonil)-5-hidroxipiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

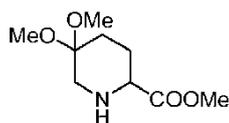


20

Parte I

5,5-dimetoxipiperidin-2-carboxilato de metilo

25



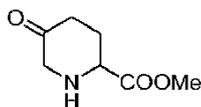
A sal de clorhidrato del ácido 5-oxopiperidin-2-carboxílico (41,1 mmol, 7,36 g) en MeOH se le añadió cloruro de tionilo (206,7 mmol, 15 ml) gota a gota mediante un embudo adicional a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se llevó a reflujo a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado 5,5-dimetoxipiperidin-2-carboxilato de metilo como la sal de HCl. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,28-4,20 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,31-1,98 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H).

30

Parte II

35

5-Oxopiperidin-2-carboxilato de metilo

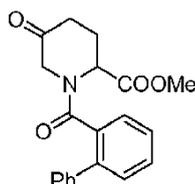


40 El acetal descrito anteriormente se agitó en TFA a temperatura ambiente durante 4 h. Se recogió una alícuota para

RMN que confirmó el 100 % de conversión del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM se desechó y la capa de agua se concentró al vacío para dar el 5-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo deseado como la sal de TFA con rendimiento cuantitativo.

5 Parte III

1-(Bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo



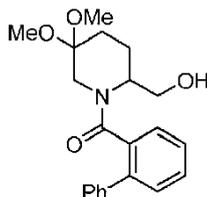
10

El 1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 5-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo y ácido bifenil-2-carboxílico. MS (ESI) 338 (M+H).

Parte IV

15

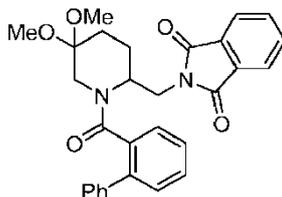
Bifenil-2-il(2-(hidroximetil)-5,5-dimetoxipiperidin-1-il)metanona



- 20 El 1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo se convirtió en 1-(bifenilcarbonil)-5,5-dimetoxipiperidin-2-carboxilato de metilo (4,3 mmol, 1,65 g) siguiendo el protocolo general descrito en la parte I anteriormente. A una solución de este acetal en THF anhidro se le añadió LiBH_4 (2M en THF) (9,4 mmol, 4,7 ml) a 0 °C bajo argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y la reacción se rastreó mediante HPLC analítica. La reacción se inactivó cuidadosamente con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con
- 25 MgSO_4 , y se concentró al vacío para dar la bifenil-2-il(2-(hidroximetil)-5,5-dimetoxipiperidin-1-il)metanona deseada con rendimiento cuantitativo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

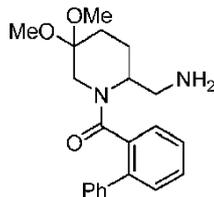
Parte V

30 2-((1-(Bifenilcarbonil)-5,5-dimetoxipiperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



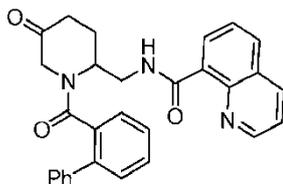
- Procedimiento general I: reacción de Mitsunobu de alcohol con ftalimida.** Se añadió DIAD (15,15 mmol, 2,93 ml) a una mezcla de (bifenil-2-il(2-(hidroximetil)-5-metoxi-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)metanona (4,5 mmol, 1,63 g), ftalimida (15,15 mmol, 2,23 g) y PPh_3 (15,15 mmol, 3,97 g) en THF anhidro gota a gota a 0 °C bajo argón. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó por cromatografía para dar la 2-((1-(bifenilcarbonil)-5,5-dimetoxipiperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona deseada con una ligera contaminación de óxido de trifenilfosfina. Este producto contaminado se usó para
- 40 la siguiente etapa sin purificación adicional.

Parte VI

(2-(Aminometil)-5,5-dimetoxipiperidin-1-il)(bifenil-2-il)metanona

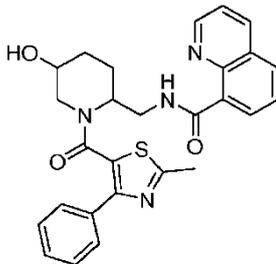
5

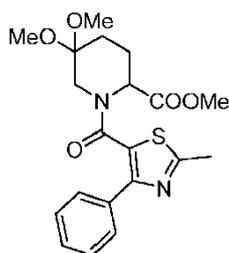
Procedimiento general J. Conversión de ftalimida en amina primaria usando hidrazina. Una mezcla de la 2-((1-(bifenilcarbonil)-5,5-dimetoxipiperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona descrita anteriormente (1,13 g, 2,3 mmol) y monohidrato de hidrazina (10,0 mmol, 0,4 g) en MeOH (10 ml) se agitó a 60 °C. La reacción se rastreó mediante HPLC analítica. Se retiró MeOH al vacío y la mezcla de reacción se diluyó con agua, seguido por extracción con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, y se concentró al vacío para dar la (2-(aminometil)-5,5-dimetoxipiperidin-1-il)(bifenil-2-il)metanona deseada.

Parte VII15 N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

La N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando ácido quinolin-8-carboxílico y N-((1-(bifenilcarbonil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida que se sintetizó a partir del producto de la parte VI anteriormente, siguiendo escisión del acetal usando TFA y CH₂Cl₂. MS (ESI) 464 (M+H).

Procedimiento general K. Reducción de cetona a alcohol. Se añadió NaBH₄ (3,49 mmol, 0,13 g) a una solución de sal de TFA de N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,46 mmol, 0,26 g) en MeOH (10 ml) a 0 °C en tres partes. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente y la reacción se rastreó mediante HPLC analítica. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó por HPLC preparativa para dar la N-((1-(bifenilcarbonil)-5-hidroxipiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida deseada con estereoquímica indefinida (R: 75 %). MS (ESI) 466 (M+H).

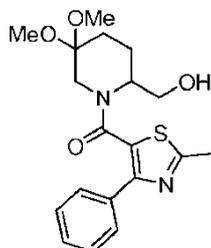
Ejemplo 3335 N-((5-hidroxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida**Parte I**40 5,5-dimetoxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-carboxilato de metilo



El 5,5-dimetoxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 5,5-dimetoxipiperidin-2-carboxilato de metilo y ácido 2-metil-4-feniltiazol-5-carboxílico.

Parte II

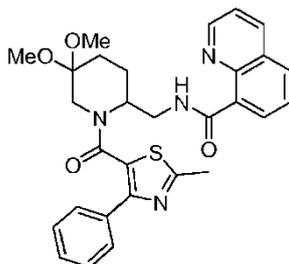
10 (2-(Hidroximetil)-5,5-dimetoxipiperidin-1-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte I siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 32, parte IV.

Parte III

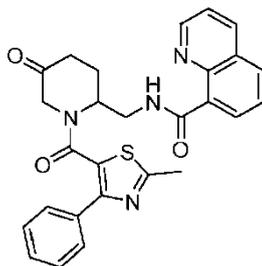
20 N-((5,5-dimetoxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



La N-((5,5-dimetoxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con los procedimientos generales I, J y A usando (2-(hidroximetil)-5,5-dimetoxipiperidin-1-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona.

Parte IV

30 N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



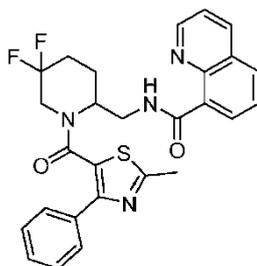
El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte III anteriormente usando TFA/CH₂Cl₂. MS (ESI) 485 (M+H).

5

La N-((5-hidroxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **K** usando N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. MS (ESI) 487 (M+H).

10 Ejemplo 34

N-((5,5-difluoro-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



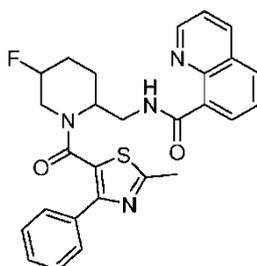
15

Procedimiento general L: Difluoración de cetona con Deoxo-fluo. Se añadió Deoxo-fluo (0,17 mmol, 0,032 ml) en DCM (0,2 ml) a una solución de N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,10 mmol, 0,05 g) en DCM (0,2 ml) en un tubo sellado a temperatura ambiente. A continuación, se añadió EtOH (0,02 mmol, 0,0008 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se inactivó con NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó por HPLC preparativa para dar la N-((5,5-difluoro-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida deseada (R: 56 %). MS (ESI) 507 (M+H).

20

25 Ejemplo 35

N-((5-fluoro-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



30

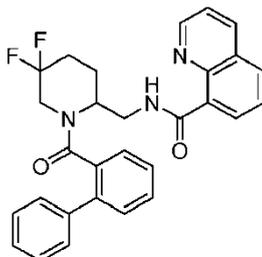
Procedimiento general M: Fluoración de alcohol con Deoxo-fluo. Una solución de N-((5-hidroxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,07 mmol, 0,036 g) en DCM (0,3 ml) se añadió a una mezcla de Deoxo-fluo (0,14 mmol, 0,027 ml) en DCM (0,2 ml) a -78 °C bajo argón. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante otra 1,5 h. El producto deseado se purificó mediante

TLC preparativa para dar N-((5-fluoro-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida con estereoquímica indefinida (R: 16 %). MS (ESI) 489 (M+H).

Ejemplo 36

5

N-((1-(bifenilcarbonil)-5,5-difluoropiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

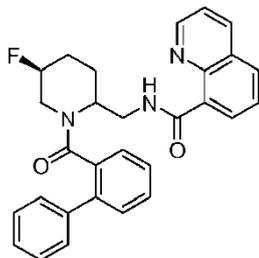


10 La N-((1-(bifenilcarbonil)-5,5-difluoropiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general L usando N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. MS (ESI) 486 (M+H).

Ejemplo 37

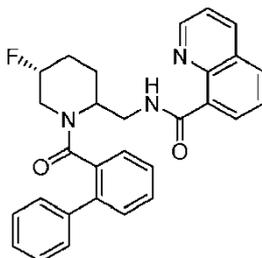
15

N-(((5S)-1-(bifenilcarbonil)-5-fluoropiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



20 **Ejemplo 38**

N-(((5R)-1-(bifenilcarbonil)-5-fluoropiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

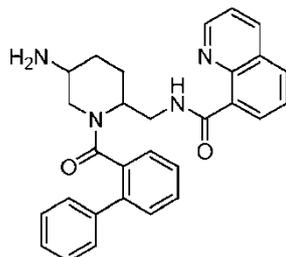


25

El ejemplo 37 y el ejemplo 38 fueron dos fracciones diferentes aisladas a partir de la fluoración de N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida siguiendo el procedimiento general M. Sin embargo, la estereoquímica de los isómeros no se ha verificado. MS (ESI) 468 (M+H).

30 **Ejemplo 39**

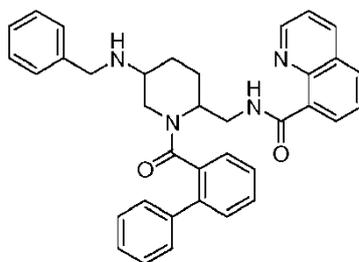
N-((5-amino-1-(bifenilcarbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



Procedimiento general N: Aminación reductora de cetona. Se añadió NaBH_3CN (0,18 mmol, 0,011 g) a una solución de N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida (0,06 mmol, 0,027 g) y NH_4OAc (0,6 mmol, 0,011 g) en MeOH. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con NH_4Cl saturado. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 , y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó por HPLC preparativa para dar la N-((5-amino-1-(bifenilcarbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida deseada. (ESI) 465 (M+H).

10 Ejemplo 40

N-((5-(bencilamino)-1-(bifenilcarbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

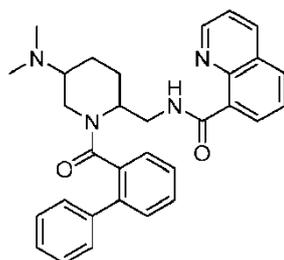


15

La N-((5-(bencilamino)-1-(bifenilcarbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida y bencilamina. (ESI) 555 (M+H).

20 Ejemplo 41

N-((1-(bifenilcarbonil)-5-(dimetilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

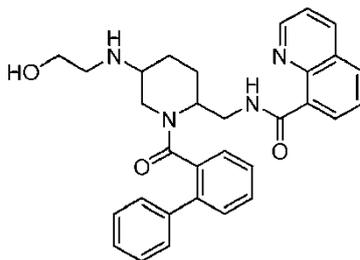


25

La N-((1-(bifenilcarbonil)-5-(dimetilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida y dimetilamina. (ESI) 493 (M+H).

30 Ejemplo 42

N-((1-(bifenilcarbonil)-5-(2-hidroxietilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

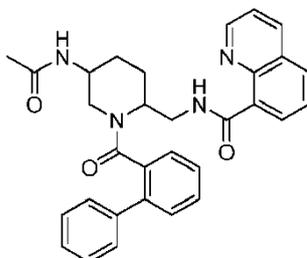


La N-((1-(bifenilcarbonil)-5-(2-hidroxiethylamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida y 2-aminoetanol. (ESI) 509 (M+H).

Ejemplo 43

N-((5-acetamido-1-(bifenilcarbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

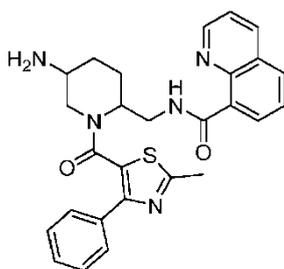
10



El ejemplo 43 se aisló como un subproducto a partir de la preparación del ejemplo 39. (ESI) 507 (M+H).

15 Ejemplo 44

N-((5-amino-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

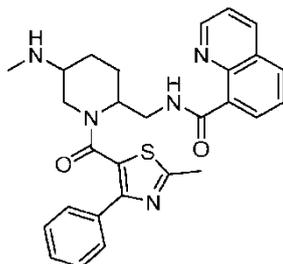


20

La N-((5-amino-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. (ESI) 486 (M+H).

25 Ejemplo 45

N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-(metilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

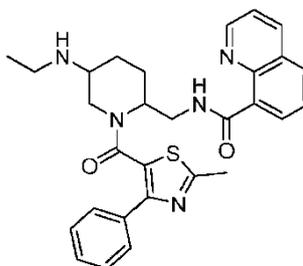


La N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-(metilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida y metilamina. (ESI) 500 (M+H).

Ejemplo 46

N-((5-(etilamino)-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

10

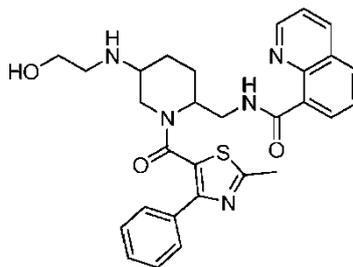


La N-((5-(etilamino)-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida y etilamina. (ESI) 514 (M+H)

Ejemplo 47

N-((5-(2-hidroxietilamino)-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

20

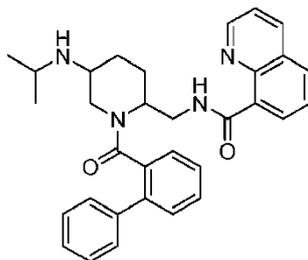


La N-((5-(2-hidroxietilamino)-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida y 2-aminoetanol. (ESI) 530 (M+H).

Ejemplo 48

N-((5-isopropilamino)-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

30

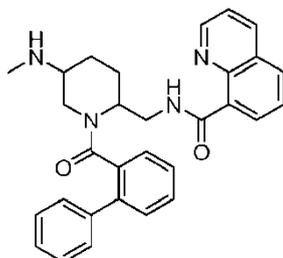


La N-((5-(isopropilamino)-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida e isopropilamina. (ESI) 528 (M+H).

Ejemplo 49

N-((1-(bifenilcarbonil)-5-(metilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

10

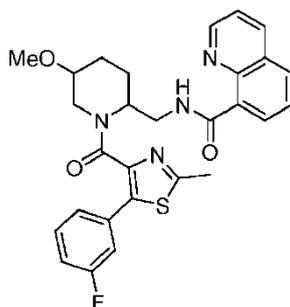


La N-((1-(bifenilcarbonil)-5-(metilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(bifenilcarbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida y metilamina. (ESI) 479 (M+H)

Ejemplo 50

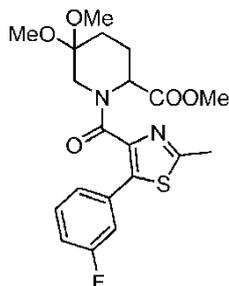
N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-metoxipiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

20



Parte I

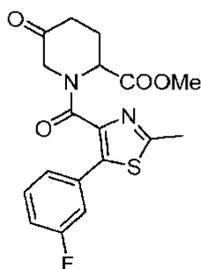
25 1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5,5-dimetoxipiperidin-2-carboxilato de metilo



El 1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5,5-dimetoxipiperidin-2-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando el producto 5,5-dimetoxipiperidin-2-carboxilato de metilo y ácido 5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico.

Parte II

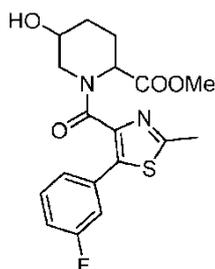
10 1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte I anteriormente usando TFA/CH₂Cl₂.

15 Parte III

1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo



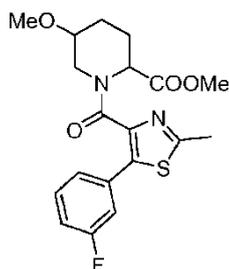
20

El 1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general **K** usando 1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-carboxilato de metilo.

Parte IV

25

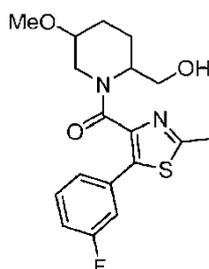
1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-metoxipiperidin-2-carboxilato de metilo



Se añadió MeI (6,8 mmol, 0,43 ml) a una mezcla de 1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo (0,68 mmol, 0,26 g) y Ag_2O (3,4 mmol, 0,8 g) en CH_3CN (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado 1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-metoxipiperidin-2-carboxilato de metilo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (R: 96 %).

10 Parte V

(5-(3-Fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(2-(hidroximetil)-5-metoxipiperidin-1-il)metanona

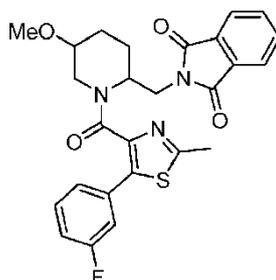


15

El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte IV siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 32, parte IV.

20 Parte VI

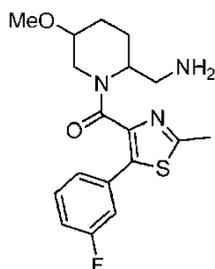
2-((1-(5-(3-Fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-metoxipiperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



25 La 2-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-metoxipiperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona se preparó de acuerdo con el procedimiento general I usando (5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(2-(hidroximetil)-5-metoxipiperidin-1-il)metanona y ftalimida.

30 Parte VII

(2-(Aminometil)-5-metoxipiperidin-1-il)(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



La (2-(aminometil)-5-metoxipiperidin-1-il)(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general J usando 2-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-metoxipiperidin-2-il)metil)isoin-dolin-1,3-diona. (ESI) 364 (M+H).

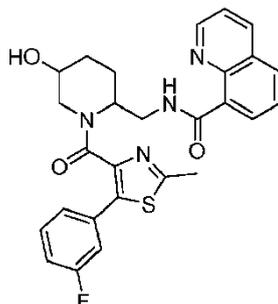
N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-metoxipiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando (2-(aminometil)-5-metoxipiperidin-1-il)(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. (ESI) 519 (M+H).

Ejemplo 51

N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-hidroxipiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

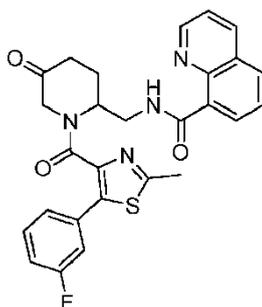
15



Parte I

N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

20



La N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de una manera similar a la N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida.

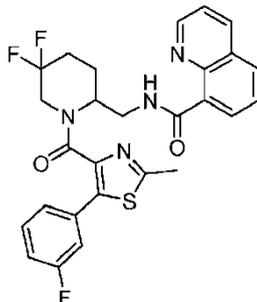
25

N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-hidroxipiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general K usando N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. (ESI) 505 (M+H).

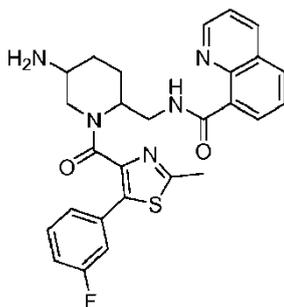
30

Ejemplo 52

N-((5,5-difluoro-1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

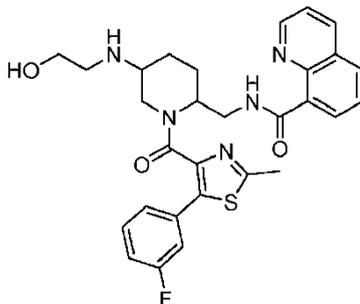
5

La N-((5,5-difluoro-1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **L** usando N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. (ESI) 525 (M+H).

10 Ejemplo 53N-((5-amino-1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

15

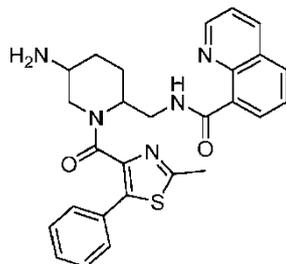
La N-((5-amino-1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. (ESI) 504 (M+H).

20 Ejemplo 54N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-(2-hidroxietilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

25

La N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-(2-hidroxietilamino)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(5-(3-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. (ESI) 548 (M+H).

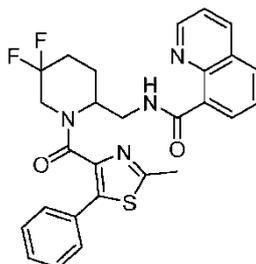
30 Ejemplo 55

N-((5-amino-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

5

La N-((5-amino-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **N** usando N-((1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida, que se obtuvo de una manera similar a la N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida, y NH₄OAC. (ESI) 486 (M+H).

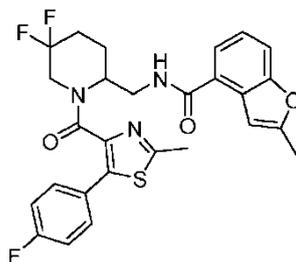
10

Ejemplo 56N-((5,5-difluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

15

La N-((5,5-difluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **L** usando N-((1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. (ESI) 507 (M+H).

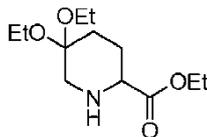
20

Ejemplo 57N-((5,5-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)-2-metilbenzofuran-4-carboxamida

25

Parte I5,5-dietoxipiperidin-2-carboxilato de etilo

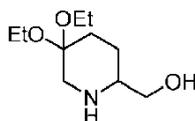
30



El 5,5-dietoxipiperidin-2-carboxilato de etilo se preparó de acuerdo con el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 32, parte I, usando ácido 5-oxopiperidin-2-carboxílico y EtOH. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,22-4,17 (m, 2H), 3,74-3,42 (m, 4H), 3,82-3,35 (m, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,92 (sa, 1H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,30-1,27 (m, 3H), 1,23-1,16 (m, 6H).

Parte II

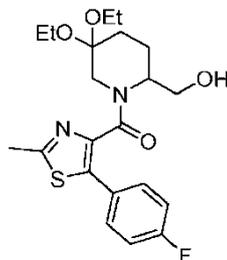
10 (5,5-Dietoxipiperidin-2-il)metanol



Procedimiento general O: reducción LAH de amino éster a amino alcohol. Una suspensión de LAH (0,47 g, 12,25 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió a una solución de 5,5-dietoxipiperidin-2-carboxilato de etilo (0,6 g, 2,45 mmol) en THF anhidro (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla resultante se llevó a refluxo a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó secuencialmente con agua (0,47 g), NaOH al 15 % (0,47 g) y agua (1,41 g). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el (5,5-dietoxipiperidin-2-il)metanol deseado con un 95 % de rendimiento como un aceite incoloro. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,54-3,32 (m, 6H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,52-1,23 (m, 3H), 1,15-1,07 (m, 6H).

Parte III

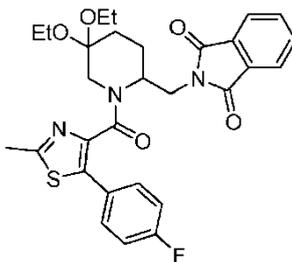
25 (5,5-Dietoxi-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



La (5,5-dietoxi-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico y (5,5-dietoxipiperidin-2-il)metanol.

Parte IV

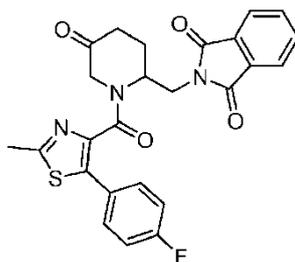
35 2-((5,5-Dietoxi-1-(5-4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



La 2-((5,5-dietoxi-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona se preparó de acuerdo con el procedimiento general I usando (5,5-dietoxi-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,73-7,71 (m, 2H), 7,63-7,62 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,21-6,91 (m, 2H), 4,86-81 (m, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,19-1,03 (m, 6H). MS (ESI) 506 (M+H): el producto deseado perdió EtOH en LC/MS.

Parte V

10 2-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

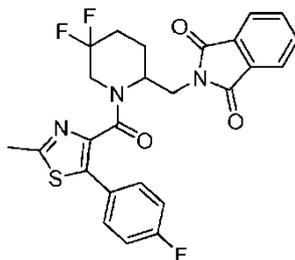


El compuesto del título se preparó a partir del producto de la parte IV anteriormente usando TFA/ CH_2Cl_2 . RMN notificada como una mezcla de dos posibles rotámeros. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,83-7,80 (m, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,25-5,07 (m, 1H), 4,31-3,53 (m, 4H), 2,64 (s, 1,3 H), 2,47 (s, 1,7 H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,19-1,63 (m, 2H). MS (ESI) 478 (M+H).

Parte VI

20

2-((5,5-Difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

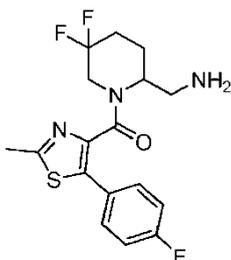


25 La 2-((5,5-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona se preparó de acuerdo con el procedimiento general L usando 2-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-5-oxopiperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona. MS (ESI) 500 (M+H).

Parte V

30

(2-(aminometil)-5,5-difluoropiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



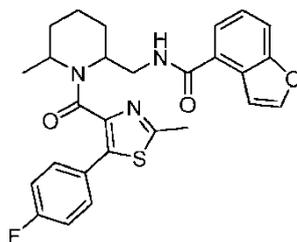
35 La N-((5,5-difluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)-2-metilbenzofuran-4-carboxamida se preparó

de acuerdo con el procedimiento general **J** usando 2-((5,5-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona. MS (ESI) 370 (M+H).

La N-((5,5-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)-2-metilbenzofuran-4-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando N-((5,5-difluoro-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)-2-metilbenzofuran-4-carboxamida y ácido 2-metilbenzofuran-4-carboxílico. La RMN se notificó como una mezcla de posibles rotámeros. ¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz) δ 7,61-7,54 (m, 2H), 7,49-7,29 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 1H). MS (ESI) 528 (M+H).

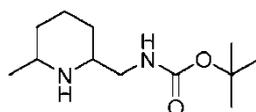
Ejemplo 58

N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



Parte I

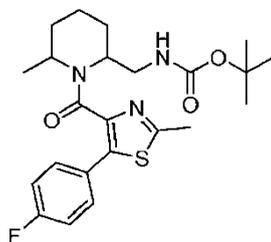
(6-Metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió catalizador de Nishimura (0,53 g) a una solución de (6-metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (4,4 g, 0,02 mmol) en MeOH (60 ml) en un recipiente a alta presión para agitador de Parr que se instaló en un agitador de Parr. El recipiente se agitó a una presión constante de 5 bares de hidrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (6-metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,20-3,17 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,72-2,64 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,39-1,35 (m, 2H), 1,12-0,99 (m, 5H).

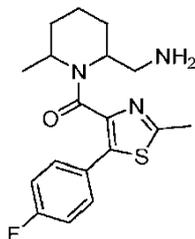
Parte II

(1-(5-(4-Fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo



El (1-(5-(4-Fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando (6-metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo y ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico.

Parte III

(2-(Aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

5

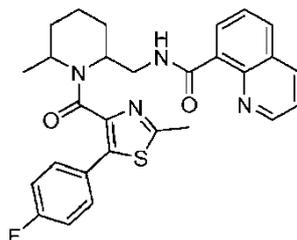
A una solución de (1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo en DCM se le añadió TFA. La solución se envejeció a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió según se consideró mediante análisis por HPLC analítica de fase inversa. La solución se concentró a continuación al vacío para dar la sal de TFA del compuesto del título como un aceite que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) 348 (M+H).

N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A usando 2-(aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona y ácido benzofuran-4-carboxílico. MS (ESI) 492 (M+H).

Ejemplo 59N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

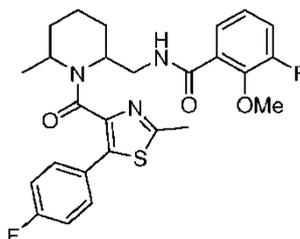
20



N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 2-(aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. MS (ESI) 503 (M+H).

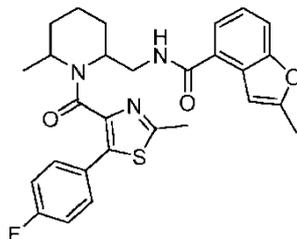
Ejemplo 603-Fluoro-N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)-2-metoxibenzamida

30



La 3-fluoro-N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)-2-metoxibenzamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando 2-(aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona y ácido 3-fluoro-2-metoxibenzoico. MS (ESI) 500 (M+H).

Ejemplo 61

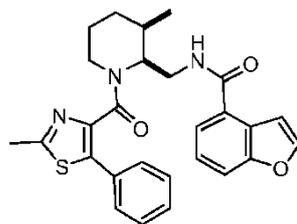
N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)-2-metilbenzofuran-4-carboxamida

5

La N-((1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metil)-2-metilbenzofuran-4-carboxamida se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando ácido 2-metilbenzofuran-4-carboxílico y (2-(aminometil)-6-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona que se obtuvo mediante la retirada del grupo protector BOC de (1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-6-metilpiperidin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo siguiendo el procedimiento general como se ha descrito para el ejemplo 58. MS (ESI) 506 (M+H).

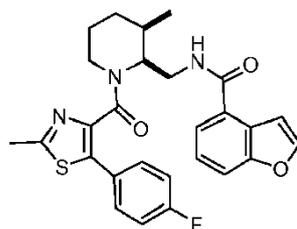
Ejemplo 62N-(((2S,3R)-3-metil-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

15



El compuesto del título se obtuvo siguiendo el protocolo general como se ha descrito para la síntesis del ejemplo 8 usando ácido benzofuran-4-carboxílico. MS (ESI) 474,1 (M+H).

20

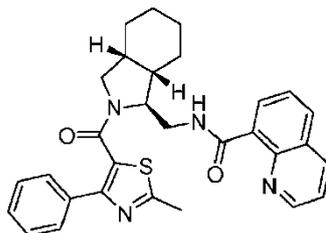
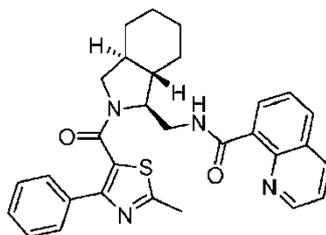
Ejemplo 63N-(((2S,3R)-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

25

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el protocolo general como se ha descrito para la síntesis del ejemplo 8 usando ácido benzofuran-4-carboxílico y ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 492,1 (M+H).

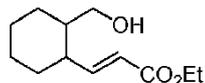
Ejemplo 64 y ejemplo 65**Ejemplo 64**N-(((1S,3aR,7aS)-2-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)quinolin-8-carboxamida

35

**Ejemplo 65**5 N-(((1S,3aS,7aS)-2-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)quinolin-8-carboxamida**Parte I**

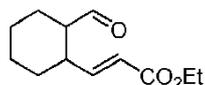
10

3-(2-(hidroximetil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo



- 15 Se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno) (35,2 mmol, 35,2 ml) gota a gota a una solución de hexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona (33,5 mol, 4,7 g) en éter anhidro (100 ml) a -10 °C bajo argón. La mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 30 minutos bajo argón y se inactivó con MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a la suspensión resultante se añadió solución acuosa de sal de Rochelle saturada y se agitó durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa de sal de
- 20 Rochelle saturada. La capa acuosa combinada se extrajo con éter (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar lactol octahidroisobenzofuran-1-ol que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

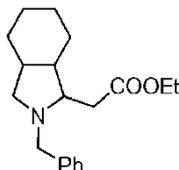
- Se añadió (carbetoximetileno)trifenilfosforano (17,7 g, 50,7 mmol) se añadió a una solución del
- 25 octahidroisobenzofuran-1-ol descrito anteriormente en acetonitrilo (100 ml) y la mezcla resultante se llevó a reflujo a 85 °C durante una noche. El acetonitrilo se retiró al vacío y el residuo resultante se diluyó con éter que se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado de color blanco se eliminó por filtración y se lavó con éter frío. Todas las partes de éter se combinaron y se concentraron al vacío para dar producto impuro que se purificó por
- 30 cromatografía para dar el 3-(2-(hidroximetil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo deseado como un aceite incoloro (R: 78,9 % en dos etapas). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,12-7,05 (m, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 1H), 1,80-1,29 (m, 9H), 1,25-1,19 (m, 3H).

Parte II35 3-(2-Formilciclohexil)acrilato de (E)-etilo

- Procedimiento general P: oxidación de alcohol a aldehído usando PCC.** Una solución de 3-(2-
- 40 (hidroximetil)ciclohexil)acrilato de (E)-etilo (3,84 g, 18,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió a una suspensión de PCC (5,86 g, 27,2 mmol) y Celite (4,2 g) en DCM (40 ml). La mezcla resultante se agitó bajo argón durante 2 h y se filtró a

través de una almohadilla de sílice que se aclaró con éter. El disolvente orgánico se retiró al vacío para dar el producto deseado que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (R: 85 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9,67 (s, 1H), 7,16-7,09 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 4,22-4,17 (m, 2H), 2,83-2,81 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 8H), 1,33-1,26 (m, 3H).

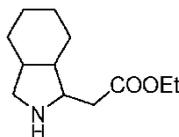
5

Parte III2-(2-Benciloctahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

10

Una mezcla de 3-(2-formilciclohexil)acrilato de (E)-etilo, bencilamina y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en DCM se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2X). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar el producto impuro que se purificó por cromatografía para dar el 2-(2-benciloctahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo deseado. MS (ESI) 302 (M+H).

15

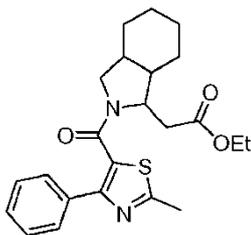
Parte IV20 2-(Octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

El 2-(octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 1 para desbencilación a partir de 2-(2-benciloctahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo.

25

Parte V2-(2-(2-Metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

30

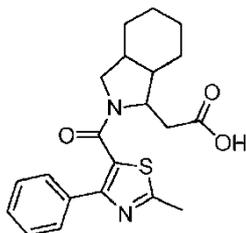


El 2-(2-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general A a partir de 2-(octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y ácido 2-metil-4-feniltiazol-5-carboxílico.

35

Parte VIÁcido 2-(2-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético

40

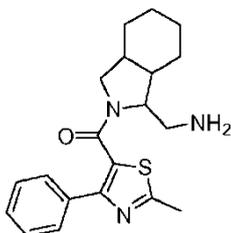


El ácido 2-(2-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético se preparó de acuerdo con el procedimiento general **B** a partir de 2-(2-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo.

5

Parte VII

(1-(Aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona



10

La (1-(aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general **G** usando ácido 2-(2-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético.

15

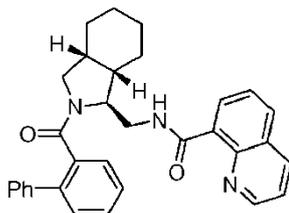
El par de estereoisómeros de los ejemplos 64 y 65 se aislaron mediante HPLC preparativa a partir de la reacción de acoplamiento de acuerdo con el procedimiento general **A** usando (1-(aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(2-metil-4-feniltiazol-5-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. La asignación de estereoquímica no está verificada. MS (ESI) 511 (M+H).

20

Ejemplo 66 y ejemplo 67

Ejemplo 66

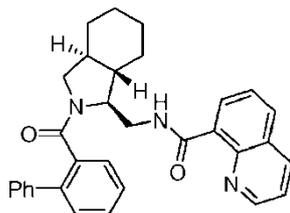
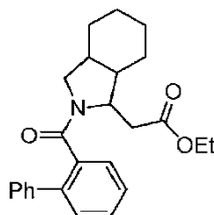
25 N-(((1S,3aR,7aS)-2-(bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)quinolin-8-carboxamida



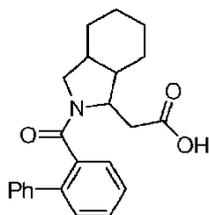
Ejemplo 67

30

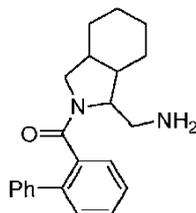
N-(((1S,3aS,7aS)-2-(bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)quinolin-8-carboxamida

**Parte I**5 2-(2-(Bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo

El 2-(2-(bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando 2-(octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y ácido bifenil-2-carboxílico.

Parte II15 Ácido 2-(2-(bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético

El ácido 2-(2-(bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético se preparó por hidrólisis de 2-(2-(bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo de acuerdo con el procedimiento general **B**.

Parte III20 (1-(Aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(bifenil-2-il)metanona

25

La (1-(aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(bifenil-2-il)metanona se preparó siguiendo el procedimiento general **G** usando ácido 2-(2-(bifenilcarbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético.

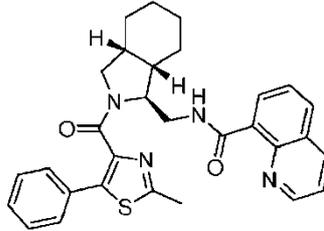
30 El par de estereoisómeros de los ejemplos 66 y 67 se aislaron mediante HPLC preparativa a partir de la reacción de acoplamiento de acuerdo con el procedimiento general **A** usando (1-(aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(bifenil-2-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. La asignación de estereoquímica no está verificada. MS (ESI) (M+H).

Ejemplo 68 y ejemplo 69

Ejemplo 68

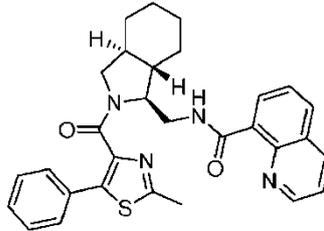
5

N-(((1S,3aR,7aS)-2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)quinolin-8-carboxamida



10 Ejemplo 69

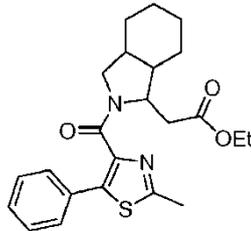
N-(((1S,3aS,7aS)-2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)quinolin-8-carboxamida



15

Parte I

2-(2-(2-Metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo



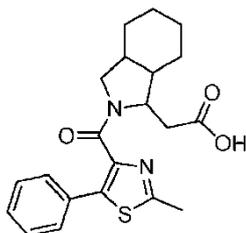
20

El 2-(2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo se preparó de acuerdo con el procedimiento general **A** usando 2-(octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo y ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico.

25

Parte II

Ácido 2-(2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético

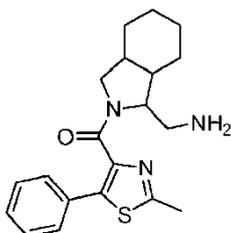


30

El ácido 2-(2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético se preparó de acuerdo con el procedimiento general **B** usando 2-(2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acetato de etilo.

5 Parte III

(1-(Aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona



10

La (1-(aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona se preparó de acuerdo con el procedimiento general **G** usando ácido 2-(2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)acético.

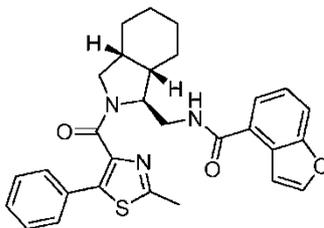
15 El par de estereoisómeros de los ejemplos 68 y 69 se aislaron mediante HPLC preparativa a partir de la reacción de acoplamiento de acuerdo con el procedimiento general **A** (1-(aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona y ácido quinolin-8-carboxílico. La asignación de estereoquímica no está verificada. MS (ESI) 511 (M+H).

20 Ejemplo 70 y ejemplo 71

Ejemplo 70

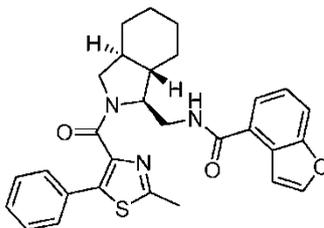
N-(((1S,3aR,7aS)-2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

25



Ejemplo 71

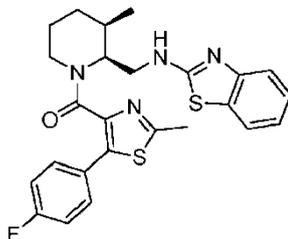
30 N-(((1S,3aS,7aS)-2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)octahidro-1H-isoindol-1-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



35 El par de estereoisómeros de los ejemplos 70 y 71 se aislaron mediante HPLC preparativa a partir de la reacción de acoplamiento de acuerdo con el procedimiento general **A** usando (1-(aminometil)-1H-isoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona y ácido benzofuran-4-carboxílico. La asignación de estereoquímica no está verificada. MS (ESI) 500 (M+H).

Ejemplo 72

rac-((2*S*,3*R*)-2-((benzo[d]tiazol-2-ilamino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

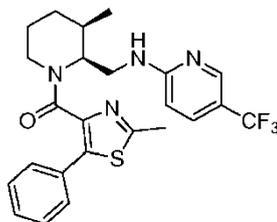


5

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 12 usando 2-clorobenzotiazol. MS (ESI) 481,3 (M+H)

10 Ejemplo 73

rac-((2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona

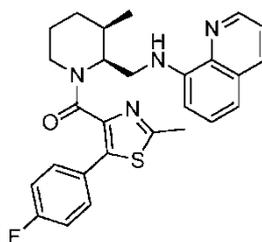


15

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11 usando ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico y (((2*S*,3*R*)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo. MS (ESI) 475,2 (M+H)

20 Ejemplo 74

rac-((2*S*,3*R*)-3-metil-2-((quinolin-8-ilamino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



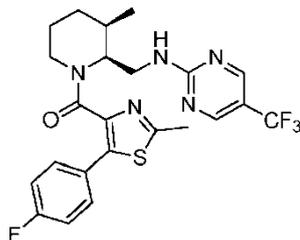
25

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 21 usando 8-bromoquinolina. MS (ESI) 475,2 (M+H)

Ejemplo 75

30

rac-((2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

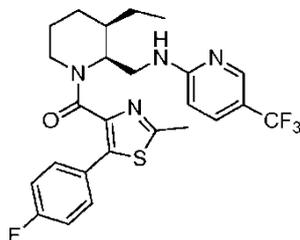


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 18 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina. MS (ESI) 494,2 (M+H)

5

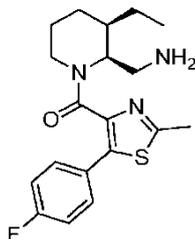
Ejemplo 76

((2S,3R)-3-etil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



10

rac-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-etilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



15

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando 3-etilpicolinonitrilo y ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 361,1 (M+H)

((2S,3R)-3-etil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

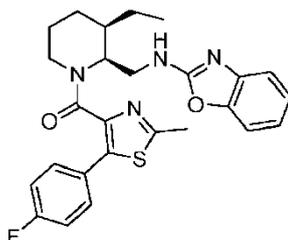
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11 usando *rac*-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-etilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona. MS (ESI) 507,2 (M+H)

Ejemplo 77

25

rac-((2S,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-etilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

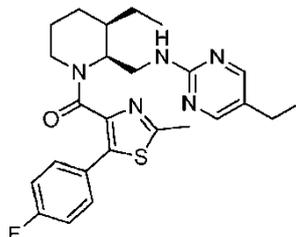


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 12 usando *rac*-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-etilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona. MS (ESI) 479,3 (M+H)

Ejemplo 78

5

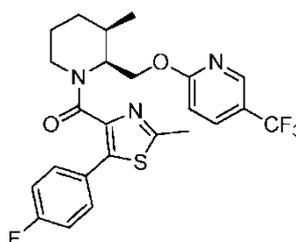
rac-((2S,3R)-3-etil-2-(((5-etilpirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



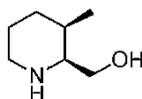
10 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 16 usando *rac*-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-etilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona. MS (ESI) 468,4 (M+H)

Ejemplo 79

15 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il) (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



20 *rac*-((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metanol



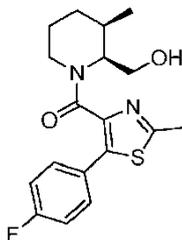
A una solución de 3-metilpicolinato de metilo (5 g) y HCl al 36 % (2 eq) en metanol se le añadió Pd/C al 10 %. El frasco agitador de Parr se evacuó/se purgó con H₂ 3 veces, y a continuación se agitó a 50 psi hasta que el material de partida se consumió (típicamente <1 h). La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar sal clorhidrato de 3-metilpiperidin-2-carboxilato de (2S,3R)-metilo sin purificación adicional.

A una suspensión de LiAlH₄ (4 eq) en THF (40 ml) se le añadió por partes la sal impura anterior a 0 °C. A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con Na₂SO₄ saturado a 0 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,4 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 1,7 (m, 1H), 1,6 - 1,4 (m, 4H), 0,8 (d, 3H).

35

rac-((2S,3R)-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



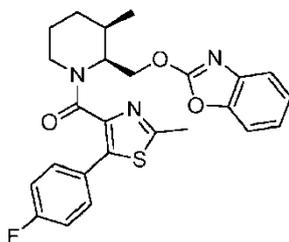
A (1,4 g) de la etapa anterior en DMAC se les añadió DIEA (2eq) seguido por ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (2,3 g) y HATU (1,1 eq). A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h, y a continuación se concentró al vacío para retirar el DMAC. El residuo impuro se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado acuoso, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón que cristalizó (2,6 g). MS (ESI) 349,4 (M+H)

10 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

A una solución agitada de *rac*-((2S,3R)-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona en THF se le añadió NaH (4 eq) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos a TA. A continuación se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (2 eq) y la solución se llevó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y se inactivó con NH₄Cl saturado y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 493,7 (M+H)

Ejemplo 80

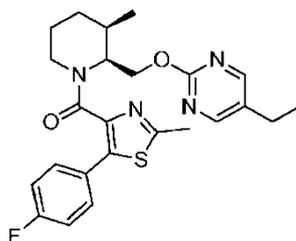
20 *rac*-((2S,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-iloxi)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 79 usando 2-clorobenzoxazol. MS (ESI) 466,1 (M+H)

Ejemplo 81

30 *rac*-((2S,3R)-2-(((5-etilpirimidin-2-il)oxi)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

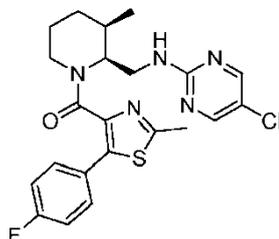


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 79 usando 2-cloro-5-etilpirimidina. MS (ESI) 454,8 (M+H)

35

Ejemplo 82

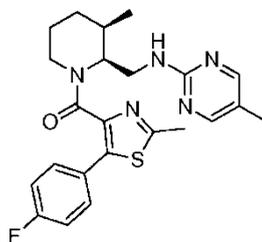
rac-((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 16 usando 2,5-dicloropirimidina. MS (ESI) 460,0 (M+H)

Ejemplo 83

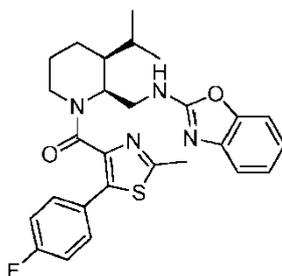
10 rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-metilpirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



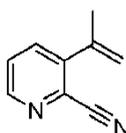
15 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 16 usando 2-cloro-5-metilpirimidina. MS (ESI) 440,0 (M+H)

Ejemplo 84

20 rac-((2S,3S)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-isopropilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



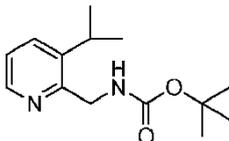
3-(prop-1-en-2-il)picolinonitrilo



25

Una mezcla de 3-bromopicolinonitrilo, pinacol éster del ácido isopropenilborónico, Pd(PPh₃)₄ y K₂CO₃ en dioxano/agua (4:1) se agitó a 100 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,6 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 5,5 (s, 1H), 5,4 (s, 1H), 2,2 (s, 3H)

30

((3-isopropilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo

5

A una solución de 3-(prop-1-en-2-il)picolinonitrilo en ácido acético se le añadió Pd/C al 10 %. El frasco agitador de Parr se evacuó/se purgó con H₂ 3x, y a continuación se agitó a 50 psi hasta que el material de partida se consumió (típicamente <1 h). La reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar sal del ácido (3-isopropilpiridin-2-il)metanamina acético que se usó sin purificación adicional.

10

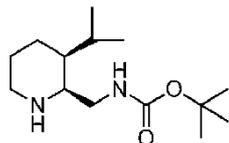
A la sal impura en THF se le añadió NaOH 1 M ac., seguido por BOC₂O (2 eq). A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. Después de ~16 h, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó mediante

15

15 cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título como un aceite transparente.
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,4 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,1 (s, 1H), 1,4 (s, 9H), 1,2 (d, J = 3,5 Hz, 6H)

(((2S,3S)-3-isopropilpiperidin-2-il)metil)carbamato de rac-terc-butilo

20



A una solución de la piridilamina protegida con BOC preparada anteriormente en MeOH se le añadió catalizador de Nishimura. El frasco agitador de Parr se evacuó/se purgó con H₂ (3x) y a continuación se agitó a 50 psi durante 24 h.

25

25 La reacción se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite casi incoloro, y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) 251,3 (M+H)

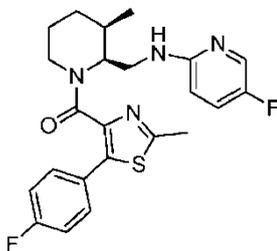
rac-((2S,3S)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-isopropilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

30

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para los ejemplos 11 y 12 usando *rac*-((2S,3S)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-isopropilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona. MS (ESI) 493,3 (M+H)

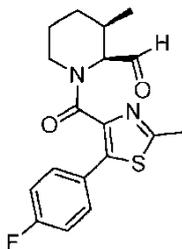
Ejemplo 85

35

rac-((2S,3R)-2-(((5-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

40

rac-(2S,3R)-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-3-metilpiperidin-2-carbaldehído



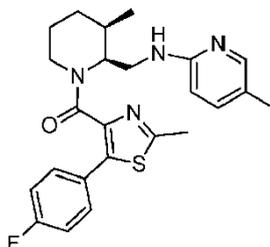
A una solución agitada de *rac*-((2S,3R)-2-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona en DCM se le añadió peryodinato de Dess-Martin (1,5 eq) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con más DCM, agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar un residuo impuro que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título. MS (ESI) 347,1 (M+H)

10 *rac*-((2S,3R)-2-(((5-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

A una solución agitada de *rac*-(2S,3R)-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-3-metilpiperidin-2-carbaldehído y 5-fluoropiridin-2-amina en metanol/ácido acético (50:1) se le añadió cianoborohidruro de sodio a 0 °C. La reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Después de ~16 h, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc, NaHCO₃ saturado y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 443,2 (M+H)

20 **Ejemplo 86**

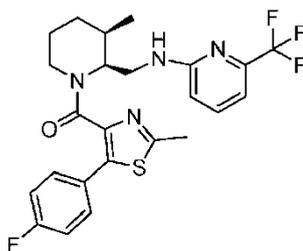
rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-metilpiridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 85 usando 5-metilpiridin-2-amina. MS (ESI) 439,2 (M+H)

Ejemplo 87

30 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

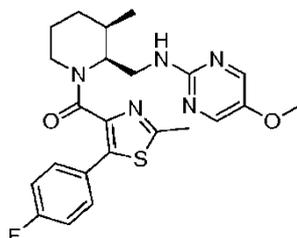


35 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 85 usando

6-(trifluorometil)piridin-2-amina. MS (ESI) 493,2 (M+H)

Ejemplo 88

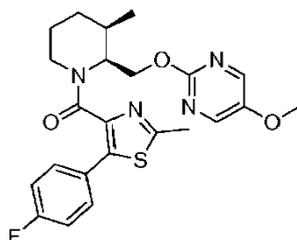
5 *rac*-((2S,3R)-2-(((5-metoxipirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



10 Una mezcla de ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 2-cloro-5-metoxipirimidina, Pd₂dba₃, BINAP y NaOtBu en tolueno se purgó con argón, y a continuación se agitó a 70 °C durante 72 h. La reacción se enfrió, se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 456,2 (M+H)

15 Ejemplo 89

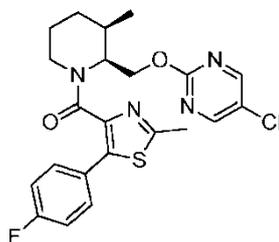
rac-((2S,3R)-2-(((5-metoxipirimidin-2-il)oxi)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 81 usando 2-cloro-5-metoxipirimidina. MS (ESI) 457,2 (M+H)

Ejemplo 90

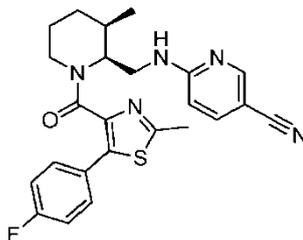
25 *rac*-((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)oxi)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



30 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 81 usando 2,5-dicloropirimidina. MS (ESI) 461,1 (M+H)

Ejemplo 91

35 *rac*-6-(((2S,3R)-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)amino)nicotinonitrilo



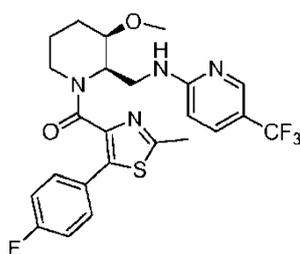
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 18 usando 6-cloronicotinonitrilo. MS (ESI) 450,2 (M+H)

5

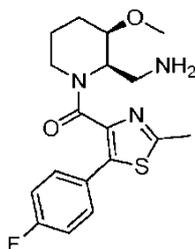
Ejemplo 92

rac-((2R,3R)-3-metoxi-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

10



rac-((2R,3R)-2-(aminometil)-3-metoxipiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



15

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando 3-metoxipicolinonitrilo y ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 464,4 (M+H)

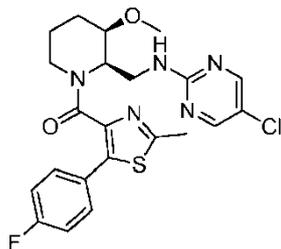
20 *rac*-((2R,3R)-3-metoxi-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11 usando *rac*-((2R,3R)-2-(aminometil)-3-metoxipiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona. MS (ESI) 509,4 (M+H)

25

Ejemplo 93

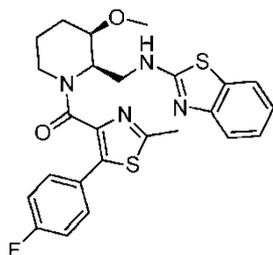
rac-((2R,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metoxipiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 16 usando 2,5-dicloropirimidina y *rac*-((2R,3R)-2-(aminometil)-3-metoxipiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona.
5 MS (ESI) 476,0 (M+H)

Ejemplo 94

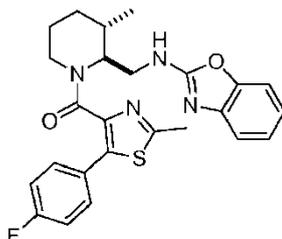
10 *rac*-((2R,3R)-2-((benzo[d]tiazol-2-ilamino)metil)-3-metoxipiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



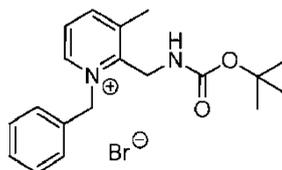
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 12 usando 2-clorobenzotiazol y *rac*-((2R,3R)-2-(aminometil)-3-metoxipiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona.
15 MS (ESI) 497,0 (M+H)

Ejemplo 95

20 ((2R,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



Bromuro de 1-bencil-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metil piridin-1-ilo

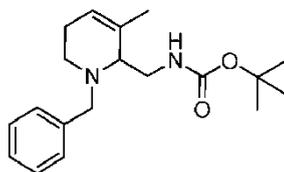


25

Se calentaron ((3-metilpiridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo (4,5 g) y Bromuro de bencilo (2 eq) en 80ml de acetonitrilo en un tubo sellado a reflujo durante una noche y a continuación se concentraron al vacío para dar el compuesto del título y se usaron sin purificación adicional. MS (ESI) 313 (M+H)

30

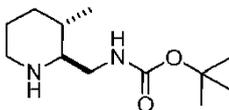
((1-Bencil-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-il)metil)carbamato de *rac*-terc-butilo



5 A una solución de bromuro de 1-bencil-2-((terc-butoxicarbonil)amino)metil-3-metilpiridin-1-io (1,5 g) en MeOH (100 ml) se le añadió NaBH₄ (3 eq) en tres partes a 0 °C. La solución se agitó a continuación durante 3 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo impuro se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado ac., se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido con un 63 % de rendimiento. MS (ESI) 317 (M+H)

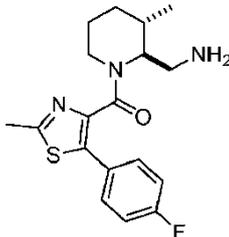
10

(((2R,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de *rac*-terc-butilo



15 Una mezcla de ((1-bencil-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-il)metil)carbamato de *rac*-terc-butilo y Pd(OH)₂/C (20 % en peso, 0,1 eq) se presurizó a 4 bar con H₂ y se mantuvo a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. MS (ESI) 229,2 (M+H)

20 *rac*-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



25 A una solución de (((2R,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de *rac*-terc-butilo (1 eq) de la etapa anterior en DMF se le añadió DIEA (2 eq) seguido por ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (1,5 eq) y HATU (2 eq). A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h, y a continuación se concentró al vacío para retirar el DMF. El residuo impuro se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado acuoso, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar (((2R,3R)-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo como un aceite de color amarillo claro.

35 A una solución de este carbamato en CH₂Cl₂ se le añadió TFA (1:1 v/v). La reacción se envejeció a temperatura ambiente y se monitorizó para la desaparición del material de partida mediante HPLC analítica de fase inversa. Cuando el material de partida se consumió, la reacción se concentró al vacío. El residuo impuro se recogió en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido que cristalizó. MS (ESI) 348,2 (M+H).

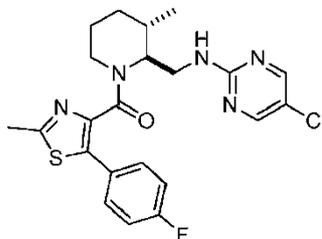
40 *rac*-((2R,3R)-2-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

Una mezcla de ((2R,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona, 2-clorobenzoxazol, y DIEA en ACN se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 465,1 (M+H).

Ejemplo 96

rac-((2R,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

5



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 16 usando 2,5-dicloropirimidina y *rac*-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona.
MS (ESI) 460,4 (M+H).

Ejemplo 97

rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

15



rac-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

20



A una solución de (((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de *rac*-*tert*-butilo (1eq) del ejemplo 11 en DMF se le añadió DIEA (2eq) seguido por ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (1,5 eq) y HATU (2 eq). A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h, y a continuación se concentró al vacío para retirar el DMF. El residuo impuro se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado acuoso, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar (((2S,3R)-3-metil-1-(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil)piperidin-2-il)metil)carbamato de *rac*-*tert*-butilo como un aceite de color amarillo claro.

30

A una solución de este carbamato en CH₂Cl₂, se le añadió TFA (1:1 v/v). La reacción se envejeció a temperatura ambiente y se monitorizó para la desaparición del material de partida mediante HPLC analítica de fase inversa. Cuando el material de partida se consumió, la reacción se concentró al vacío. El residuo impuro se recogió en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido que cristalizó. MS (ESI) 314,1 (M+H).

35

rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 18 usando ((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina. MS (ESI) 460,0 (M+H).

5

Ejemplo 98

rac-((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona



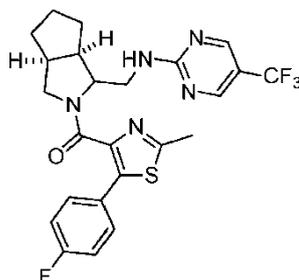
10

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 16 comenzando con *rac*-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona y 2,5-dicloropirimidina. MS (ESI) 426,4 (M+H).

15

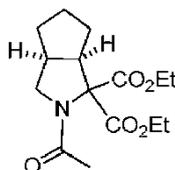
Ejemplo 99

(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(1-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona



20

2-Acetilhexahidrociclopenta[c]pirrol-1,1(2H)-dicarboxilato de dietilo

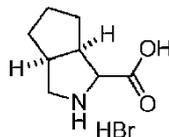


25

El compuesto del título se preparó a partir de ciclopenten-1-aldehído (1 eq) y acetamidomalonato de dietilo (1 eq) usando el procedimiento de Chung *et al.* (J. Org. Chem. 1990, 55, 270). MS (ESI) 298 (M+H)

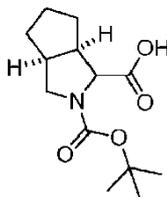
Bromhidrato del ácido octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico

30



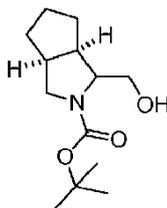
Una solución del 2-acetilhexahidrociclopenta[c]pirrol-1,1(2H)-dicarboxilato de dietilo preparado anteriormente en HBr acuoso al 48 % y AcOH (4:1) se calentó a 120 °C durante una noche durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se liofilizó para dar el compuesto del título. MS (ESI) 156 (M+H).

35

ácido 2-(terc-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico

5

El aminoácido preparado anteriormente y NaHCO_3 (2 eq.) se disolvieron en agua/dioxano (1:1, v/v) y se añadió Boc_2O (1,5 eq.). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la solución resultante se lavó con EtOAc (4 veces). La solución acuosa se acidificó a continuación con HCl 1 N a pH 1-2 y se extrajo con EtOAc (4 veces), se secó (MgSO_4), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc: CH_2Cl_2 = 1:3) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco cremoso. MS (ESI) 256 (M+H)

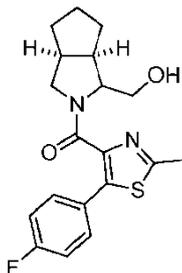
1-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butil (((2S,3R)-3-terc-butilo

15

A una solución agitada de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico (1 eq) en THF se le añadió BH_3SMe_2 (10 M, 2 eq) gota a gota durante 5 minutos a 0 °C. La reacción se dejó agitar a continuación durante una noche a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con agua enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO_4), y se concentró. El residuo impuro se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite transparente. MS (ESI) 242,2 (M+H)

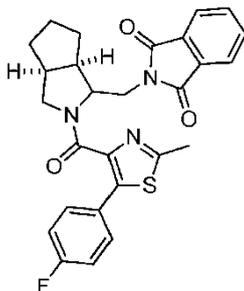
(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(1-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona

25



A una solución del carbamato anterior en CH_2Cl_2 , se le añadió TFA (1:1 v/v). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de ser concentrada al vacío. El residuo impuro se recogió en EtOAc, y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO_4), y se concentró para dar (octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)metanol como un aceite de color amarillo pálido.

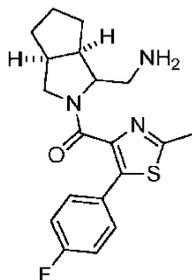
A una solución de (octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)metanol (1 eq) en DMF se le añadió DIEA (2 eq) seguido por ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico (1,5 eq) y HATU (2 eq). A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h, y a continuación se concentró al vacío para retirar el DMF. El residuo impuro se recogió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, NaHCO_3 saturado acuoso, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO_4), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título como un aceite transparente. MS (ESI) 361,1 (M+H)

2-((2-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona

5

Una solución de (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(1-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (1 eq), ftalimida (2 eq) y trifenilfosfina (3 eq) en THF (56 ml) se enfrió a 0 °C y se le añadió DIAD (5 eq) gota a gota. La suspensión resultante se dejó calentar a t.a. gradualmente y se agitó durante una noche, se concentró al vacío a un aceite de color marrón. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título como un aceite transparente. MS (ESI) 490,4 (M+H)

10

(1-(aminometil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona

15

2-((2-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-il)metil)isoindolin-1,3-diona (1 eq) y monohidrato de hidrazina (4 eq) en MeOH se agitaron a 70 °C durante 3 h y a continuación se concentraron al vacío a un aceite de color amarillo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20 % MeOH en EtOAc) para retirar en primer lugar las impurezas y a continuación (2:8:1 MeOH/EtOAc/TEA) para eluir el compuesto del título que se concentró para dar un aceite de color amarillo. MS (ESI) 360,3 (M+H)

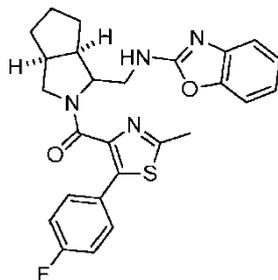
20

(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(1-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona

25

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 18 usando (1-(aminometil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina. MS (ESI) 506,4 (M+H)

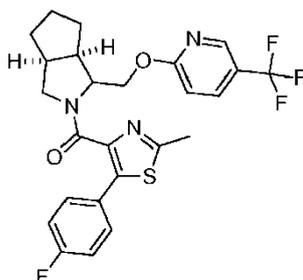
30 **Ejemplo 100**(1-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



Una mezcla de (1-(aminometil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona, 2-clorobenzoxazol, y DIEA en ACN se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío.
5 La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. MS (ESI) 477,4 (M+H)

Ejemplo 101

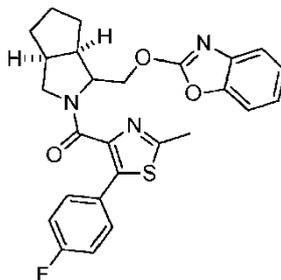
10 (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(1-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 79 usando (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(1-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona. MS (ESI) 506,2 (M+H)

Ejemplo 102

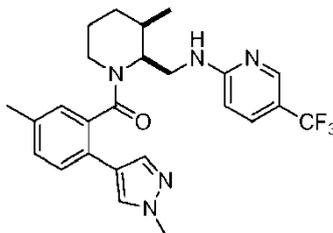
20 (1-((benzo[d]oxazol-2-il)oxi)metil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



25 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 80 usando (5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)(1-(hidroximetil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona y 2-clorobenzoxazol. MS (ESI) 478,2 (M+H)

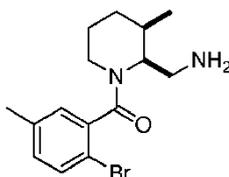
Ejemplo 103

30 rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanona



rac-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-bromo-5-metilfenil)metanona

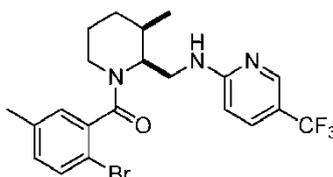
5



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando (((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo y ácido 2-bromo-5-metilbenzoico. ESI-MS (m/z): 325, 327, [M]⁺, [M+2]⁺.

10

rac-(2-bromo-5-metilfenil)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 11 comenzando con rac-((2S,3R)-2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-bromo-5-metilfenil)metanona y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina. ESI-MS (m/z): 470, 472, [M]⁺, [M+2]⁺.

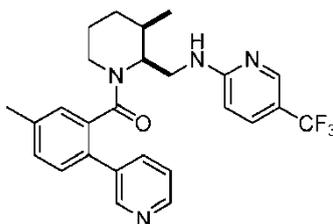
rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)metanona

La mezcla de rac-(2-bromo-5-metilfenil)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona (0,045 g, 0,097mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,024 g, 0,116 mmol), P(PPh₃)₄ (0,017 g, 0,015 mmol), K₂CO₃ (0,4 g, 0,291 mmol) y dioxano/H₂O (4:1, 3 ml) se desgasificó durante 25 5 minutos y se calentó durante una noche a 100 °C en un baño de aceite. La finalización de la reacción se monitorizó mediante HPLC analítica. La mezcla se enfrió y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para obtener un residuo impuro, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como sal de TFA. ESI-MS (m/z): 472, [M+1]⁺.

30

Ejemplo 104

rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-3-il)fenil)metanona

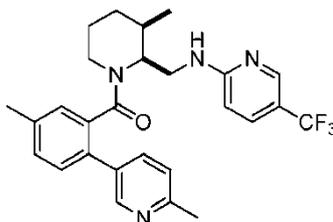


35

El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con ácido piridin-3-ilborónico. ESI-MS (m/z): 469, [M+1]⁺.

5 Ejemplo 105

rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(6-metilpiridin-3-il)fenil)metanona

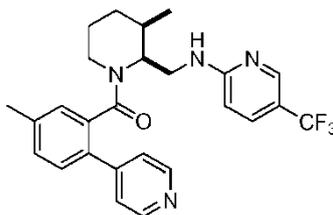


10

El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico. ESI-MS (m/z): 483, [M+1]⁺.

15 Ejemplo 106

rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(piridin-4-il)fenil)metanona



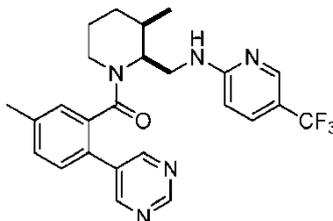
20

El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con ácido piridin-4-ilborónico. ESI-MS (m/z): 469, [M+1]⁺.

Ejemplo 107

25

rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(pirimidin-5-il)fenil)metanona

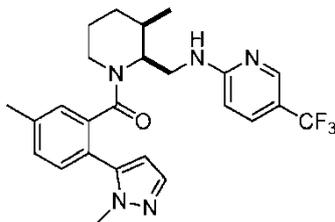


30 El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con ácido pirimidin-5-ilborónico. ESI-MS (m/z): 470, [M+1]⁺.

Ejemplo 108

35

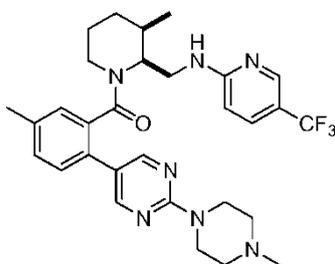
rac-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)metanona



El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ESI-MS (m/z): 472, [M+1]⁺.

Ejemplo 109

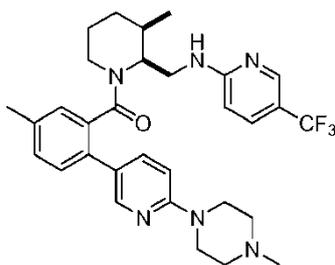
10 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)fenil)metanona



15 El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con 2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina. ESI-MS (m/z): 568, [M+1]⁺.

Ejemplo 110

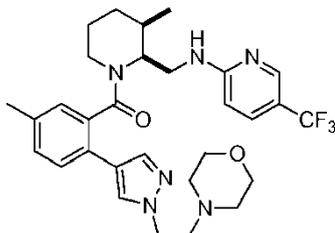
20 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)fenil)metanona



25 El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con 1-metil-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)piperazina. ESI-MS (m/z): 567, [M+1]⁺.

Ejemplo 111

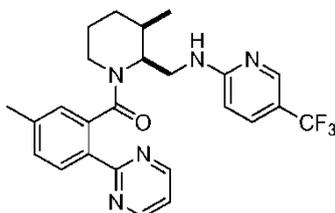
30 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)fenil)metanona



El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 103 comenzando con 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-il)etil)morfolina. ESI-MS (m/z): 571, [M+1]⁺.

Ejemplo 112

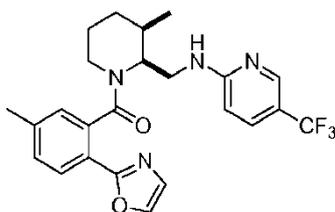
10 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona



La mezcla de *rac*-(2-bromo-5-metilfenil)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona (0,03 g, 0,0638 mmol), 2-(tributilestannil)pirimidina (0,028 g, 0,0766 mmol), P(PPh₃)₄ (0,011 g, 0,01 mmol), Cs₂CO₃ (0,42 g, 0,13 mmol) y dioxano (1 ml) se desgasificó durante 5 minutos y se calentó durante una noche a 140 °C en un baño de aceite. La finalización de la reacción se monitorizó mediante HPLC analítica. La mezcla se enfrió y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se retiró al vacío para obtener el impuro, que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como sal de TFA. ESI-MS (m/z): 470, [M+1]⁺.

Ejemplo 113

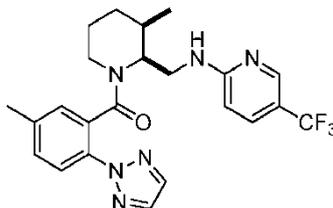
20 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(oxazol-2-il)fenil)metanona



25 El compuesto del título como sal de TFA se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 112 comenzando con 2-(tributilestannil)oxazol. ESI-MS (m/z): 459, [M+1]⁺.

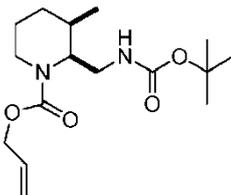
Ejemplo 114

30 *rac*-((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona



2-(((terc-butoxicarbonil)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *rac*-(2S,3R)-alilo

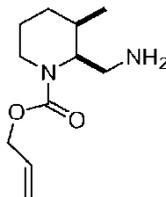
5



A la mezcla de (((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de *rac*-terc-butilo (9,48 g, 41,53 mmol) en THF (25 ml) se le añadió NaOH (2 M, 25 ml), seguido por cloroformiato de alilo (6,65 ml, 62,3 mmol). La mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y solución saturada de cloruro sódico. El disolvente se retiró al vacío y el residuo impuro resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0~100 % DCM/EtOAc) para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro.

2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *rac*-(2S,3R)-alilo

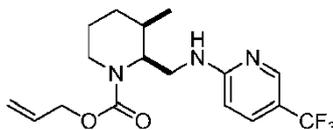
15



A una solución de este carbamato en CH₂Cl₂, se le añadió TFA (1:1 v/v). La reacción se envejeció a temperatura ambiente y se monitorizó para la desaparición del material de partida mediante cromatografía en capa fina (tlc). Cuando el material de partida se consumió, la reacción se concentró al vacío. El residuo impuro se recogió en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró para dar el compuesto del título.

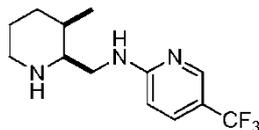
3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *rac*-(2S,3R)-alilo

25



Una mezcla de 2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *rac*-(2S,3R)-alilo (1,36 g, 6,43 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (1,75 g, 9,645 mmol), y Cs₂CO₃ (4,2 g, 12,86 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo impuro se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hex) para dar el compuesto del título. ESI-MS (m/z): 358, [M+1]⁺.

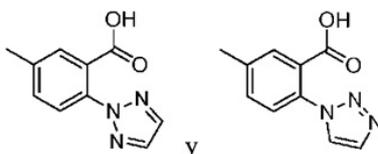
rac-N-(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina



A una mezcla de 3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-carboxilato de *rac*-(2*S*,3*R*)-alilo (1,18 g, 3,32 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,384 g, 0,003 mmol) y THF (20 ml) se le añadió morfolina (3,0 ml, 33,2 mmol). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó para la desaparición del material de partida mediante HPLC analítica de fase inversa. Después de ~1 h, la reacción se concentró al vacío. El residuo impuro se recogió en EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, solución saturada de cloruro sódico, se secó (MgSO₄), y se concentró y el residuo impuro resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0~100 % DCM/EtOAc) para dar el compuesto del título ESI-MS (m/z): 472, [M+1]⁺.

10

ácido 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico y ácido 5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoico



15 La mezcla de ácido 2-bromo-5-metilbenzoico (1 g, 4,65 mmol), 1,2,3-triazol (0,58 g, 8,37 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,265 g, 1,86 mmol), Cs₂CO₃ (3,0 g, 9,3 mmol) y CuI (0,089 g, 0,465 mmol) en DMF (15 ml) se desgasificó y se calentó 120 °C durante 1 h en un reactor de microondas. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con MeOH, y se acidificó con AcOH a pH 4~5. El disolvente se retiró al vacío para obtener el impuro que se purificó por cromatografía en gel de sílice (0~100 % DCM/EtOAc) para obtener el ácido 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico de elución rápida como el producto principal y el ácido 5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoico de elución en segundo lugar como el producto secundario. ESI-MS (m/z): 204, [M+1]⁺.

20

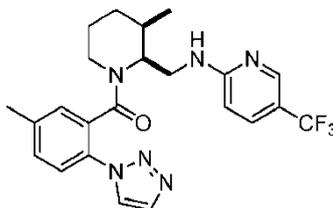
rac-(2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)metanona

25

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando ácido 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico y *rac*-*N*-(2*S*,3*R*)-3-metilpiperidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. ESI-MS (m/z): 459, [M+1]⁺.

30 Ejemplo 115

rac-(2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)metanona



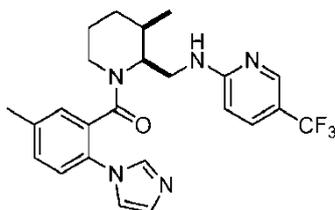
35

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando ácido 5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoico y *rac*-*N*-(2*S*,3*R*)-3-metilpiperidin-2-il)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. ESI-MS (m/z): 459, [M+1]⁺.

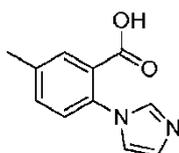
40

Ejemplo 116

rac-(2-(1*H*-imidazol-1-il)-5-metilfenil)(2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona



5 ácido 2-(1H-imidazol-1-il)-5-metilbenzoico



El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 114 usando imidazol en lugar de 1,2,3-triazol. ESI-MS (m/z): 203, [M+1]⁺.

10

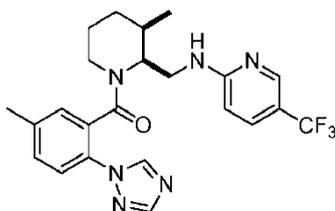
rac-(2-(1H-imidazol-1-il)-5-metilfenil)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando ácido 2-(1H-imidazol-1-il)-5-metilbenzoico y *rac*-N-(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. ESI-MS (m/z): 458, [M+1]⁺.

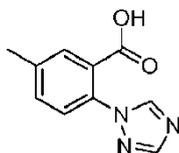
15

Ejemplo 117

20 *rac*-(2-(1H-imidazol-1-il)-5-metilfenil)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona



25 ácido 5-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico



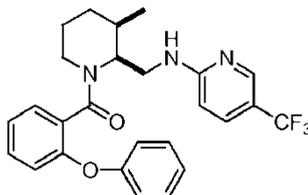
El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 114 usando 1H-1,2,4-triazol en lugar de 1,2,3-triazol. ESI-MS (m/z): 204, [M+1]⁺.

30

rac-(2-(1H-imidazol-1-il)-5-metilfenil)((2S,3R)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando ácido 5-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico y *rac*-N-(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. ESI-MS (m/z): 459, [M+1]⁺.

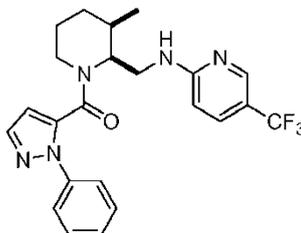
35

Ejemplo 118*rac*-((2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(2-fenoxifenil)metanona

5

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando ácido 2-fenoxibenzoico y *rac*-N-(((2*S*,3*R*)-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. ESI-MS (*m/z*): 470, [M+1]⁺.

10

Ejemplo 119*rac*-((2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)metanona

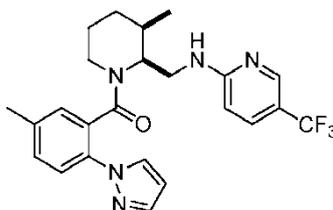
15

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito en el ejemplo 11 usando ácido 1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxílico y *rac*-N-(((2*S*,3*R*)-3-metilpiperidin-2-il)metil)-5-(trifluorometil)piridin-2-amina. ESI-MS (*m/z*): 444, [M+1]⁺.

20

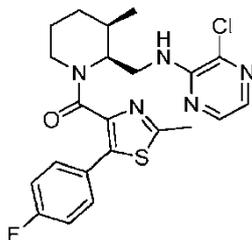
Ejemplo 120*rac*-((2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)(5-metil-2-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)metanona

25



Una mezcla de *rac*-(2-bromo-5-metilfenil)((2*S*,3*R*)-3-metil-2-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)metanona (0,0326 g, 0,0693 mmol), pirazol (0,0094 g, 0,139 mmol), (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,004 g, 0,0277 mmol), Cs₂CO₃ (0,045 g, 0,139 mmol) y CuI (0,003 g, 0,0139 mmol) y dioxano (1,0 ml) se desgasificó y se calentó durante una noche a 140 °C. La reacción se enfrió a TA, y se acidificó con TFA a pH4~5. El disolvente se retiró al vacío para obtener el impuro que se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título como una sal de TFA. ESI-MS (*m/z*): 458, [M+1]⁺.

Ejemplo 121*rac*-((2*S*,3*R*)-2-(((3-cloropirazin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metilthiazol-4-il)metanona

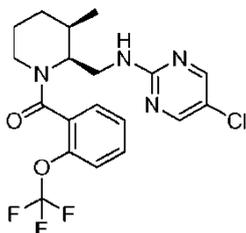


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 18 usando 2,3-dicloropirazina. MS (ESI) 460,2 (M+H)

5

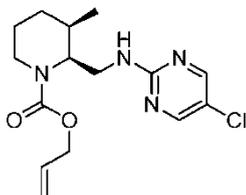
Ejemplo 122

rac-((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-(trifluorometoxi)fenil)metanona



10

2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *rac*-(2S,3R)-alilo

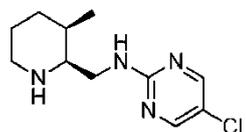


15

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 16 usando 2,5-dicloropirimidina y 2-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *rac*-(2S,3R)-alilo. MS (ESI) 325,2 (M+H)

rac-5-cloro-N-(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)pirimidin-2-amina

20



El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 114 usando 2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de *rac*-(2S,3R)-alilo de la etapa anterior. (ESI) 241,4 (M+H)

25

rac-(((2S,3R)-2-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(2-(trifluorometoxi)fenil)metanona

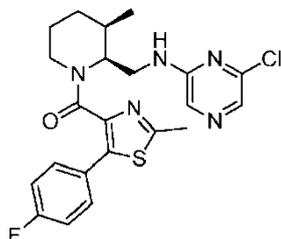
A una solución de la *rac*-5-cloro-N-(((2S,3R)-3-metilpiperidin-2-il)metil)pirimidin-2-amina mencionada anteriormente y diisopropilamina (3 eq) en DCM se le añadió cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzoilo (1,2 eq) gota a gota. La reacción se agitó a reflujo durante 3 h y se concentró al vacío. La mezcla de reacción impura se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título. (ESI) 429,1 (M+H)

30

Ejemplo 123

35

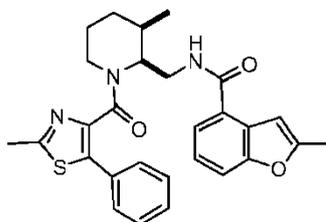
rac-((2S,3R)-2-(((6-cloropirazin-2-il)amino)metil)-3-metilpiperidin-1-il)(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-il)metanona



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 18 usando 2,6-dicloropirazina. MS (ESI) 460,2 (M+H)

Ejemplo 124

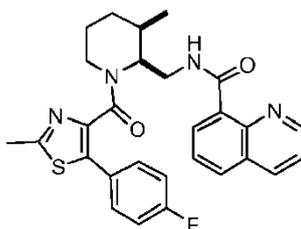
10 2-metil-N-(((2S,3R)-3-metil-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida



15 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el protocolo general como se ha descrito para la síntesis del ejemplo 8 usando ácido 2-metilbenzofuran-4-carboxílico. MS (ESI) 488,1 (M+H).

Ejemplo 125

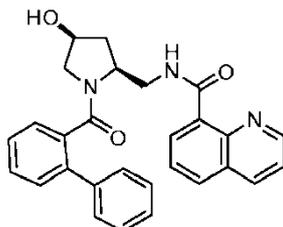
20 N-(((2S,3R)-1-(5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carbonil)-3-metilpiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



25 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el protocolo general como se ha descrito para la síntesis del ejemplo 8 usando ácido 5-(4-fluorofenil)-2-metiltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 503,1 (M+H).

Ejemplo 126

N-(((2S,4S)-1-([1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



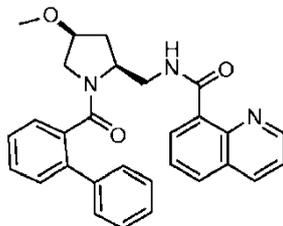
30

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo estándar que el descrito en el ejemplo 4 comenzando con 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,4S)-*terc*-butilo. MS (ESI) 452,2 (M+H).

Ejemplo 127

5

N-(((2S,4S)-1-([1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

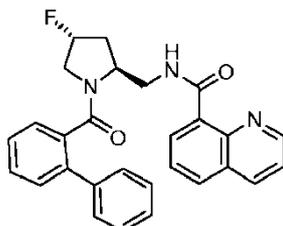


10 A una solución agitada vigorosamente del producto del ejemplo previo en CH₂Cl₂ y HBF₄ (ac) al 45 % a 0 °C se le añadió en tres partes 0,1 ml de una solución 2 M de TMS-CH₂N₂hexano gota a gota durante 10 minutos. A la reacción se le dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla impura se cargó directamente en una HPLC preparativa de fase inversa y se recogieron dos picos, siendo el primero el producto deseado, siendo el segundo material de partida recuperado. MS (ESI) 466,2 (M+H).

15

Ejemplo 128

N-(((2S,4R)-1-(Bifenilcarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



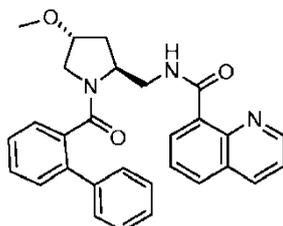
20

El compuesto del título se sintetizó siguiendo el mismo protocolo estándar que el descrito en los ejemplos 5 comenzando con *N*-(((2S,4S)-1-([1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida. MS (ESI) 454,1 (M+H).

25

Ejemplo 129

N-(((2S,4R)-1-([1,1'-bifenil]-2-carbonil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

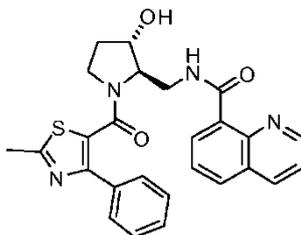


30

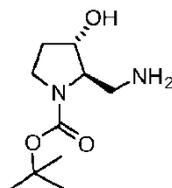
El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 127 usando el producto del ejemplo 4. MS (ESI) 466,2 (M+H).

35 Ejemplo 130

N-(((2R,3S)-3-hidroxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)pirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



2-(aminometil)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S)-terc-butilo

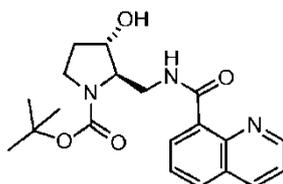


5

A una solución de ácido (2S,3S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidin-2-carboxílico en THF a 0 °C se le añadió BH₃-DMS. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación se inactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH. La reacción se concentró al vacío para dar 3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S)-terc-butilo como aceite casi incoloro que se usó sin purificación adicional.

El (3-hidroximetilpirrolidin-1-carboxilato de 2R,3S)-terc-butilo se convirtió en el compuesto del título siguiendo el mismo protocolo general de la reacción de Mitsunobu con ftalimida seguida de escisión de hidrazina que el descrito para el ejemplo 32, parte V y parte VI.

3-hidroximetil-2-((quinolin-8-carboxamido)metil)pirrolidin-1-carboxilato (2R,3S)-terc-butilo



20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general A usando ácido quinolin-8-carboxílico y el producto de la etapa anterior. MS (ESI) 371,93 (M+H).

N-(((2R,3S)-3-hidroximetil-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)pirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

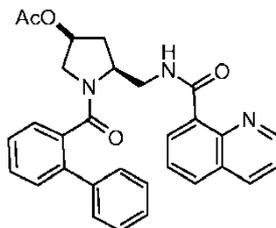
25

A una solución del producto de la etapa anterior en CH₂Cl₂ se le añadió TFA. La reacción se envejeció a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se concentró al vacío para dar la amina impura como una sal de TFA. Esta amina impura se acopló con ácido 2-metil-4-feniltiazol-5-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general A para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI) 473,1 (M+H).

30

Ejemplo 131

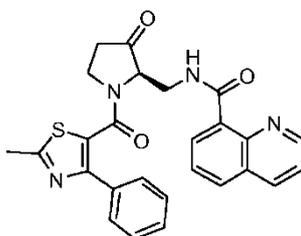
Acetato de (3S,5S)-1-([1,1'-bifenil]-2-carbonil)-5-((quinolin-8-carboxamido)metil)pirrolidin-3-ilo



A una solución a 0 °C del producto del ejemplo 4 en THF se le añadió Ph₃P, ácido acético, seguido por azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Después de 18 h, la mezcla de reacción se cargó directamente en una HPLC preparativa de fase inversa, y el producto deseado se aisló como un sólido incoloro. MS (ESI) 494,1 (M+H).

Ejemplo 132

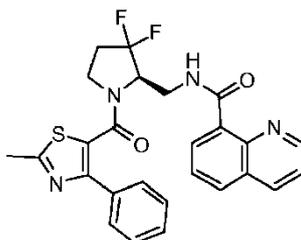
10 (R)-N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-3-oxopirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



A una solución a -78 °C de (COCl)₂ en CH₂Cl₂, se le añadió una solución de DMSO en CH₂Cl₂. Después de 20 minutos, se añadió una solución del producto del ejemplo 130 en CH₂Cl₂ gota a gota. La reacción se envejeció a -78 °C durante 3 h, y a continuación se le dejó enfriar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color beige que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (ESI) 471,1 (M+H).

20 Ejemplo 133

(R)-N-((3,3-difluoro-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)pirrolidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



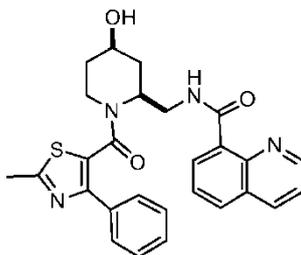
25

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 7. MS (ESI) 493,1 (M+H).

Ejemplo 134

30

N-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

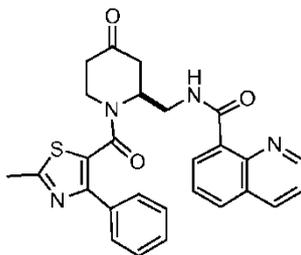


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo estándar que el descrito para el ejemplo 130 comenzando con ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-2-carboxílico. MS (ESI) 487,1 (M+H).

5

Ejemplo 135

(S)-N-((1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)-4-oxopiperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

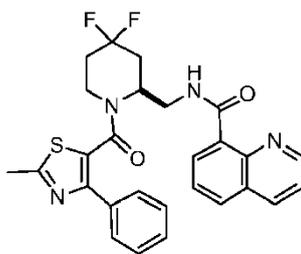


10

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo estándar que el descrito para el ejemplo 132 comenzando con el producto del ejemplo 134. MS (ESI) 485,1 (M+H).

15 Ejemplo 136

(S)-N-((4,4-difluoro-1-(2-metil-4-feniltiazol-5-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



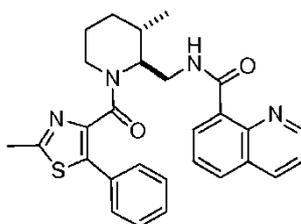
20

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo estándar que el descrito para el ejemplo 133 comenzando con el producto del ejemplo 135. MS (ESI) 507,1 (M+H).

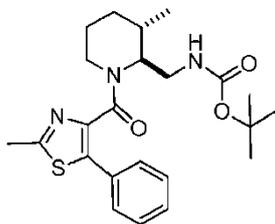
Ejemplo 137

25

N-(((2S,3S)-3-metil-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



(((2S,3S)-3-metil-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A usando (((2S,3S)-3-metilpiperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo del ejemplo 95 y ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 429,83 (M+H).

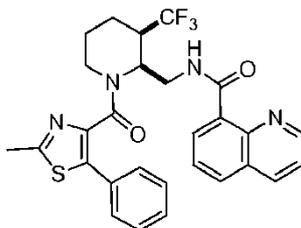
N-(((2S,3S)-3-metil-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

10 El compuesto del título se preparó siguiendo la desprotección con BOC del compuesto de la etapa anterior usando TFA/CH₂Cl₂, seguida de acoplamiento a ácido quinolin-8-carboxílico usando el protocolo estándar como se describe en el procedimiento general A. El producto se aisló como un sólido de color beige. MS (ESI) 485,1 (M+H).

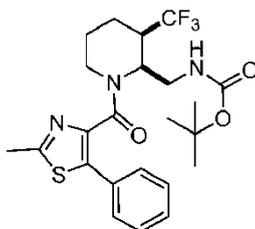
Ejemplo 138

15

N-(((2S,3R)-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)-3-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida



20 (((2S,3R)-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)-3-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



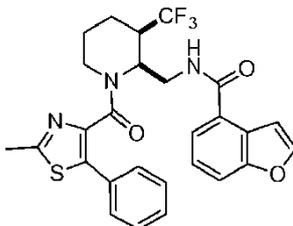
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A usando (((2S,3R)-3-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo del ejemplo 13 y ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 483,8 (M+H).

N-(((2S,3R)-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)-3-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)quinolin-8-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo desprotección con BOC del compuesto de la etapa anterior usando TFA/CH₂Cl₂, seguida de acoplamiento a ácido quinolin-8-carboxílico usando el protocolo estándar como se describe en el procedimiento general A. El producto se aisló as un sólido casi incoloro. MS (ESI) 539,14 (M+H).

Ejemplo 139

35 N-(((2S,3R)-1-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)-3-(trifluorometil)piperidin-2-il)metil)benzofuran-4-carboxamida

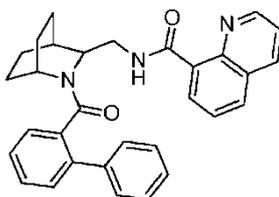


El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 138 usando ácido benzofuran-4-carboxílico. MS (ESI) 528,1 (M+H).

5

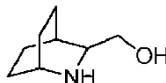
Ejemplo 140

N-(((1s,4s)-2-([1,1'-bifenil]-2-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)metil)quinolin-8-carboxamida



10

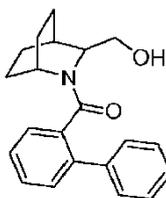
(1s,4s)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ilmetanol



15

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general O comenzando con 2-azabicyclo[2.2.2]octano-3-carboxilato de (1s,4s)-etilo disponible en el mercado. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,7-3,6 (m, 1H), 3,6-3,48 (m, 2H), 3,2 (t, 1H), 2,6-2,35 (m, 2H), 1,8-1,4 (m, 5H), 1,3-1,1 (m, 2H), 1,1-0,9 (m, 1H).

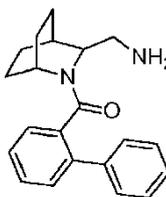
20 [1,1'-bifenil]-2-il((1s,4s)-3-(hidroximetil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A comenzando con el producto de la etapa anterior y ácido [1,1'-bifenil]-2-carboxílico.

25

[1,1'-bifenil]-2-il((1s,4s)-3-(aminometil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il)metanona



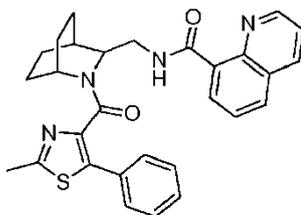
30

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general C comenzando con el producto de la etapa anterior. MS (ESI) 321,1 (M+H).

N-(((1s,4s)-2-([1,1'-bifenil]-2-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)metil)quinolin-8-carboxamida

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general A comenzando con el producto de la etapa anterior y ácido quinolin-8-carboxílico. MS (ESI) 476,2 (M+H).

5

Ejemplo 141N-(((1s,4s)-2-(2-metil-5-feniltiazol-4-carbonil)-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)metil)quinolin-8-carboxamida

10

El compuesto del título se preparó siguiendo el mismo protocolo general que el descrito para el ejemplo 140, pero usando ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico. MS (ESI) 497,2 (M+H).

15 Ensayo funcional basado en células de receptores de orexina.

Medición de $[Ca^{2+}]_i$ usando un FLIPR: se siembran células CHO-OX₁ o CHO-OX₂ en placas de 384 pocillos de base transparente y paredes de color negro (Costar) a una densidad de 20.000 células por pocillo en medio F12-K suplementado con FBS al 10 % y antibiótico de selección (500 ug/ml de G418 o 15ug/ml de Blasticidina) y se cultivaron durante una noche. Las células se incuban con un volumen igual de tampón de carga de calcio4 (Molecular Devices, Inc.) que contenía probenecid 2,5 mM a 37 °C durante 30 minutos, seguido de supuestos antagonistas del receptor OX₁ u OX₂ (intervalo de dosis 0,1 nM - 10 μM) durante otros 30 minutos. Las placas se colocan a continuación en un FLIPR (Molecular Devices, Inc.) para controlar la fluorescencia (1 excitación 488 nm, 1 emisión 540 nm) antes y después de la adición de CE₉₀ de [OXA].

25

Tabla 2: Bioactividad CI₅₀ de compuestos ejemplares de la invención con respecto a OX₁ y OX₂

Compuesto	OX ₁ (μM)	OX ₂ (μM)
1	0,001	0,008
2	0,001	0,007
3	0,002	0,036
4	0,088	1,0
5	0,006	0,040

6	0,030	0,70
7	0,15	0,075
8	0,003	0,060
9	0,015	0,085
10	<3,0	NT

ES 2 672 732 T3

11	0,008	4,9
12	0,004	0,45
13	0,009	0,22
14	0,009	0,46
15	0,001	>5,0
16	0,008	>10,0
17	0,052	1,8
18	0,016	1,5
19	0,27	>10
20	1,3	>10
21	0,024	0,52
22	0,082	>10
23	0,06	1,4
24	0,004	0,34
25	0,008	0,13
26	0,018	0,091
27	<0,10	NT
28	<0,01	NT
29	0,20	NT
30	0,22	NT
31	0,010	NT
32	0,002	0,014
33	0,020	NT
34	0,005	0,005
35	0,002	0,004
36	0,002	0,002
37	0,001	0,003
38	0,004	NT
39	0,030	0,16
40	0,60	1,5
41	1,5	NT
42	0,027	0,14

43	2,0	NT
44	NT	1,0
45	<10	NT
46	<10	NT
47	<10	NT
48	<10	NT
49	0,025	0,6
50	0,007	0,025
51	0,010	0,075
52	0,001	0,010
53	0,065	0,75
54	0,18	1,2
55	0,12	2,0
56	<0,10	NT
57	<0,10	NT
58	0,001	0,008
59	0,040	1,2
60	0,001	0,37
61	0,007	0,38
62	0,001	0,008
63	0,002	0,048
64	3,0	NT
65	>2,0	NT
66	0,35	NT
67	1,0	NT
68	0,12	NT
69	0,13	NT
70	0,17	NT
71	0,04	NT
72	0,006	>4,0
73	<0,010	>3,0
74	0,058	>5,0

ES 2 672 732 T3

75	0,003	3,3
76	0,30	>4,0
77	0,070	>10
78	0,002	>10
79	0,001	>10
80	0,14	>10
81	<0,010	>10
82	0,004	>10
83	0,030	>10
84	0,035	>10
85	0,100	>10
86	0,022	>10
87	0,22	0,070
88	0,042	>10
89	NT	NT
90	NT	NT
91	0,14	>10
92	0,56	>4,0
93	0,100	>1,0
94	0,076	1,0
95	0,029	0,253
96	0,018	1,4
97	0,009	>10
98	0,006	>10
99	0,082	5,0
100	0,008	>10
101	3,0	>10
102	>1,0	NT
103	0,004	6,0
104	0,001	8,8
105	0,109	1,6
106	0,040	>1,0

107	0,078	>10
108	0,013	>10
109	>1,0	NT
110	>1,0	NT
111	>1,0	NT
112	0,017	>10
113	0,025	0,190
114	0,003	>10
115	0,010	>10
116	<0,10	NT
117	0,038	>10
118	0,262	>10
119	0,400	>10
120	0,003	0,50
121	>1,0	NT
122	3,5	5
123	3,6	3,2
124	0,015	0,237
125	0,010	0,095
126	0,006	0,008
127	0,008	0,025
128	0,035	0,030
129	0,12	0,32
130	0,006	NT
131	0,053	0,040
132	0,23	1,4
133	0,012	1,4
134	0,005	>10
135	NT	NT
136	<1,0	NT
137	0,003	0,10
138	0,008	0,040

139	0,003	0,017
140	<0,1	NT

NT=no testado

141	0,002	NT
-----	-------	----

Se ha descubierto que los compuestos de la invención tienen bioactividad como moduladores, por ejemplo, como antagonistas de OX₁ y OX₂. Se considera que ciertos compuestos, por ejemplo, el compuesto 49, son inhibidores selectivos del receptor OX₁ (selectividad ~25 veces).

Aunque la invención se ha descrito y ejemplificado con suficiente detalle para que los expertos en la materia la fabriquen y la usen, para los expertos en la materia serán evidentes diversas alternativas, modificaciones y mejoras sin apartarse del alcance de las reivindicaciones.

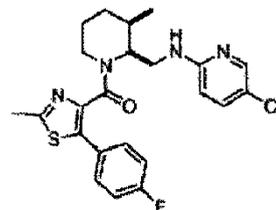
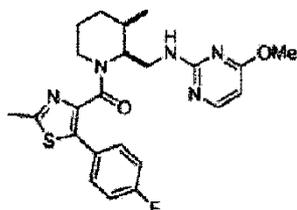
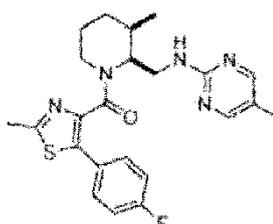
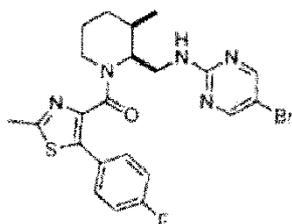
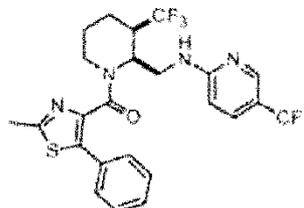
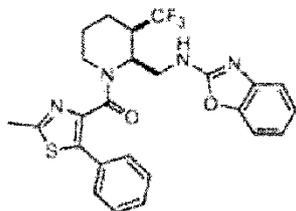
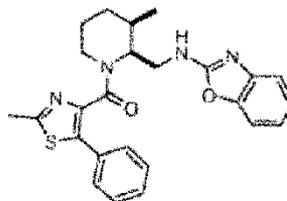
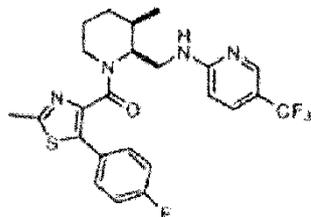
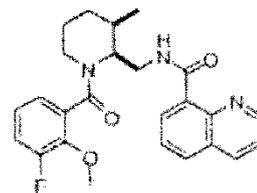
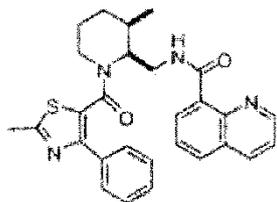
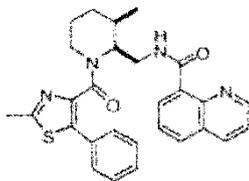
10

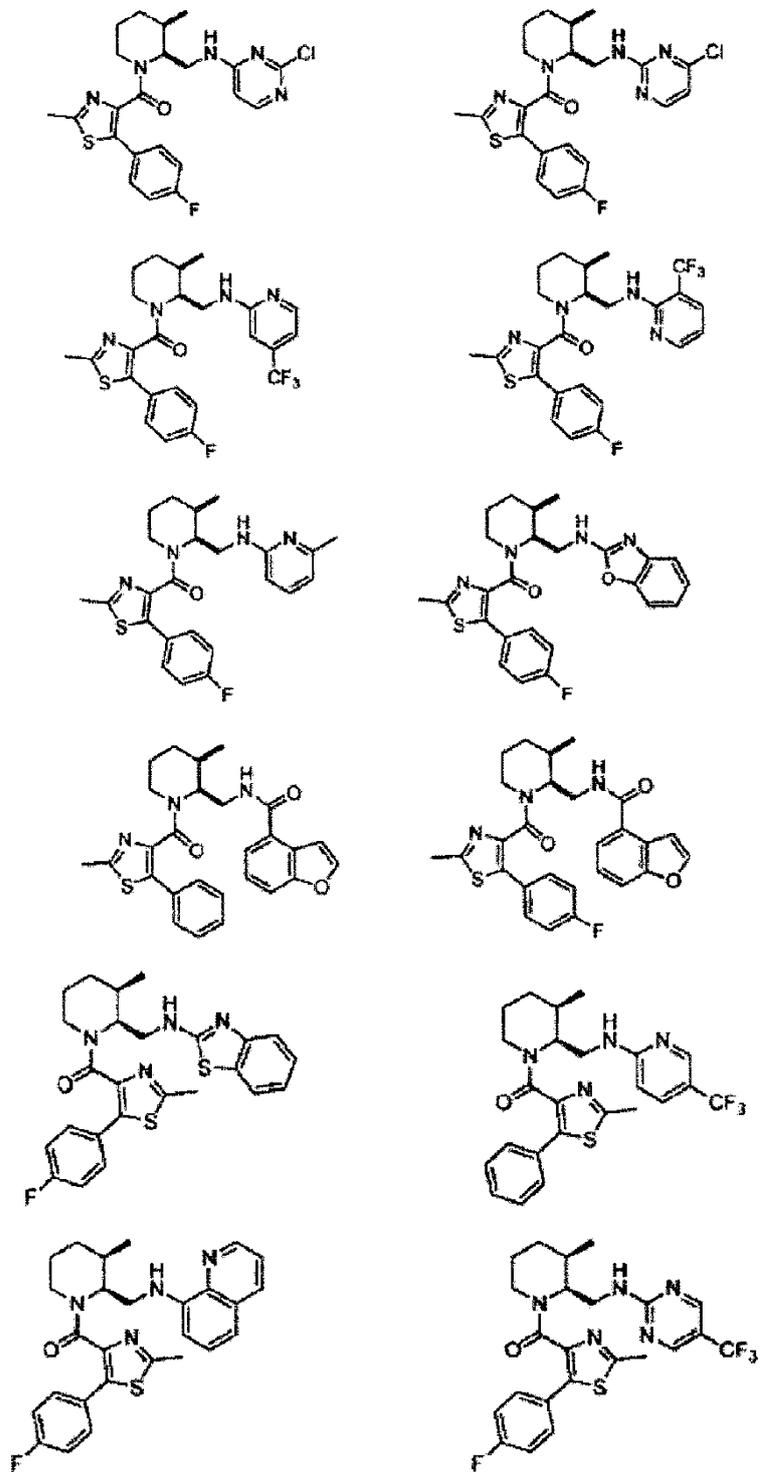
Los términos y expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no de limitación, y se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Por lo tanto, se debe entender que, aunque la presente invención se ha descrito específicamente mediante realizaciones preferidas y características opcionales, los expertos en la materia pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos divulgados en el presente documento, y que se considera que dichas modificaciones y variaciones están dentro del alcance de esta invención tal como se define por las reivindicaciones adjuntas.

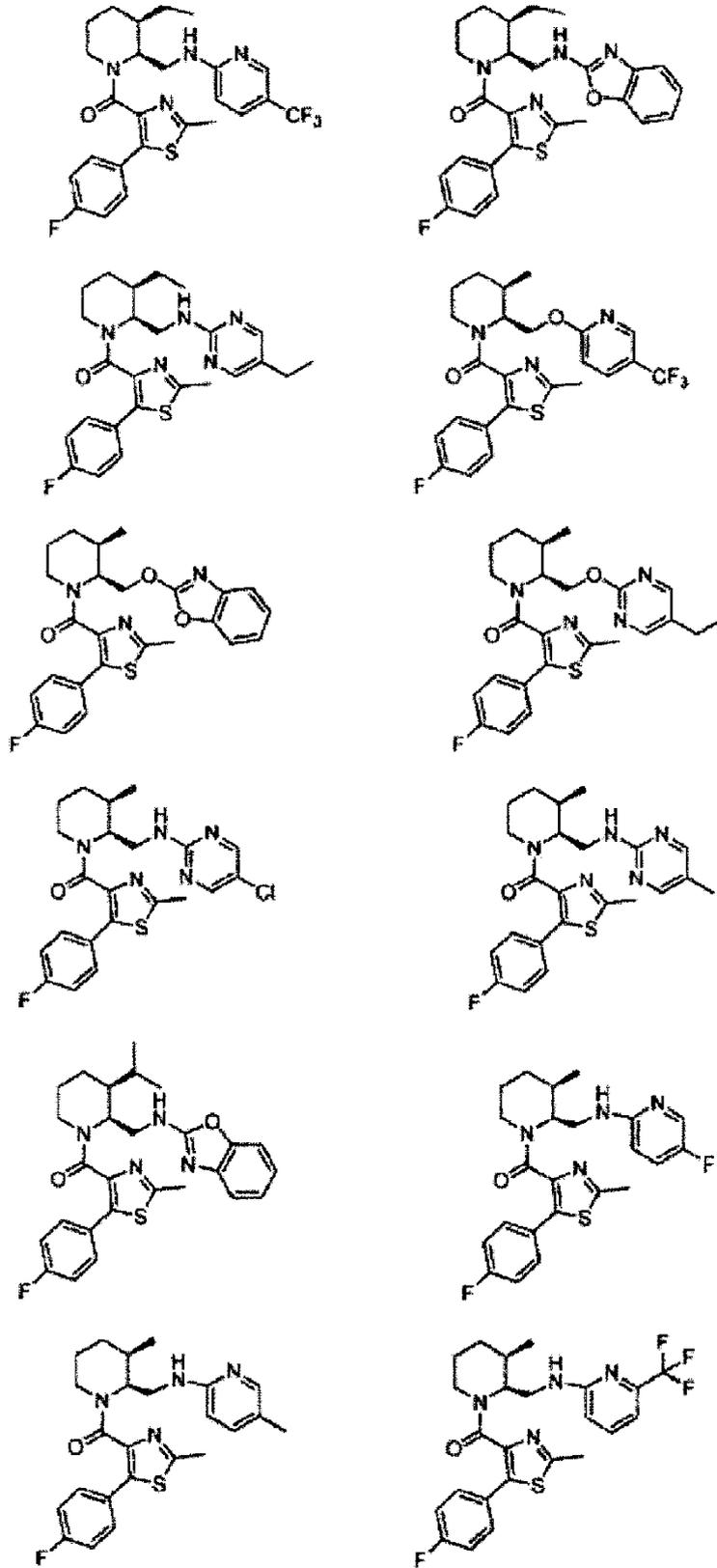
15

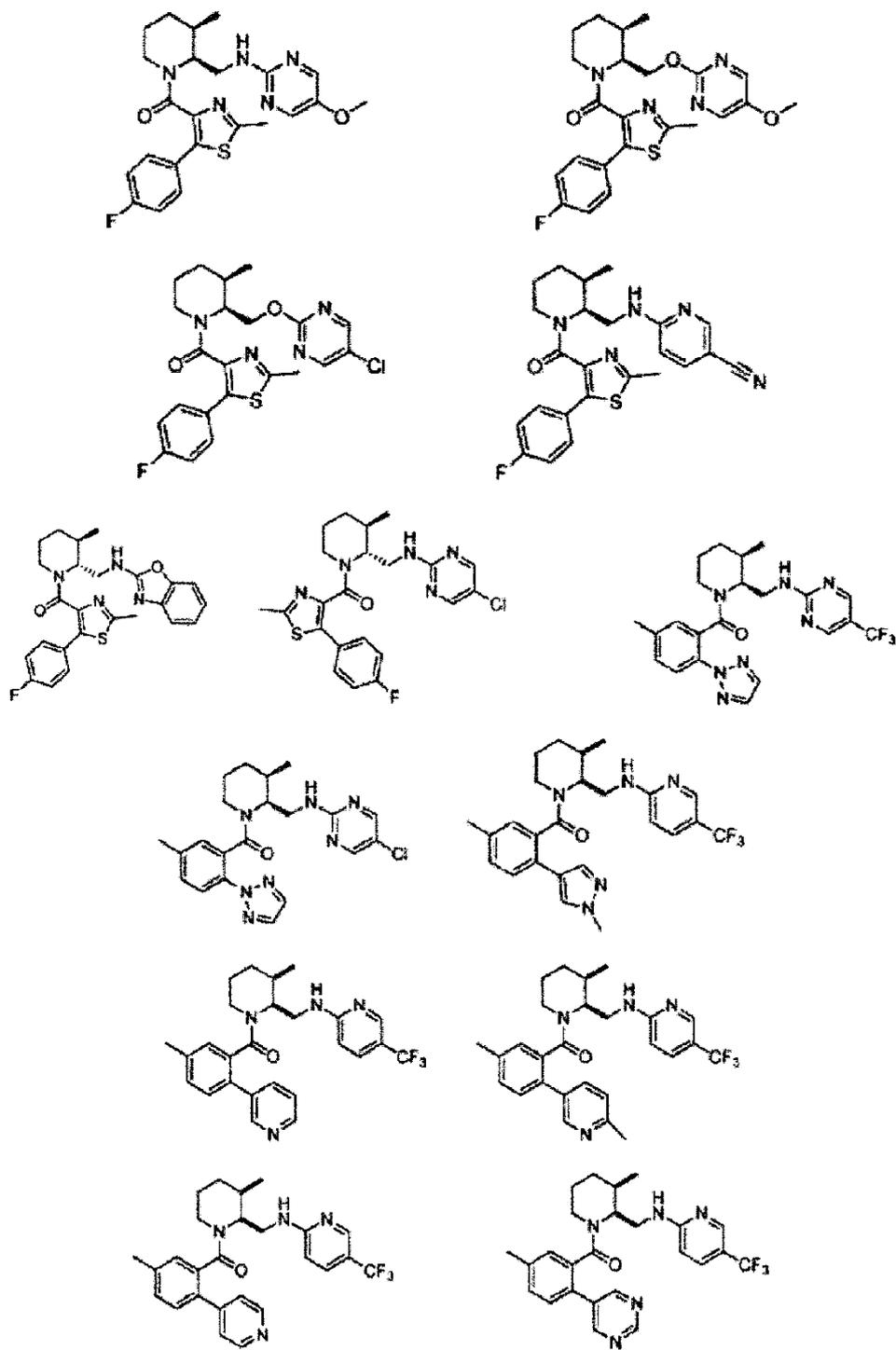
REIVINDICACIONES

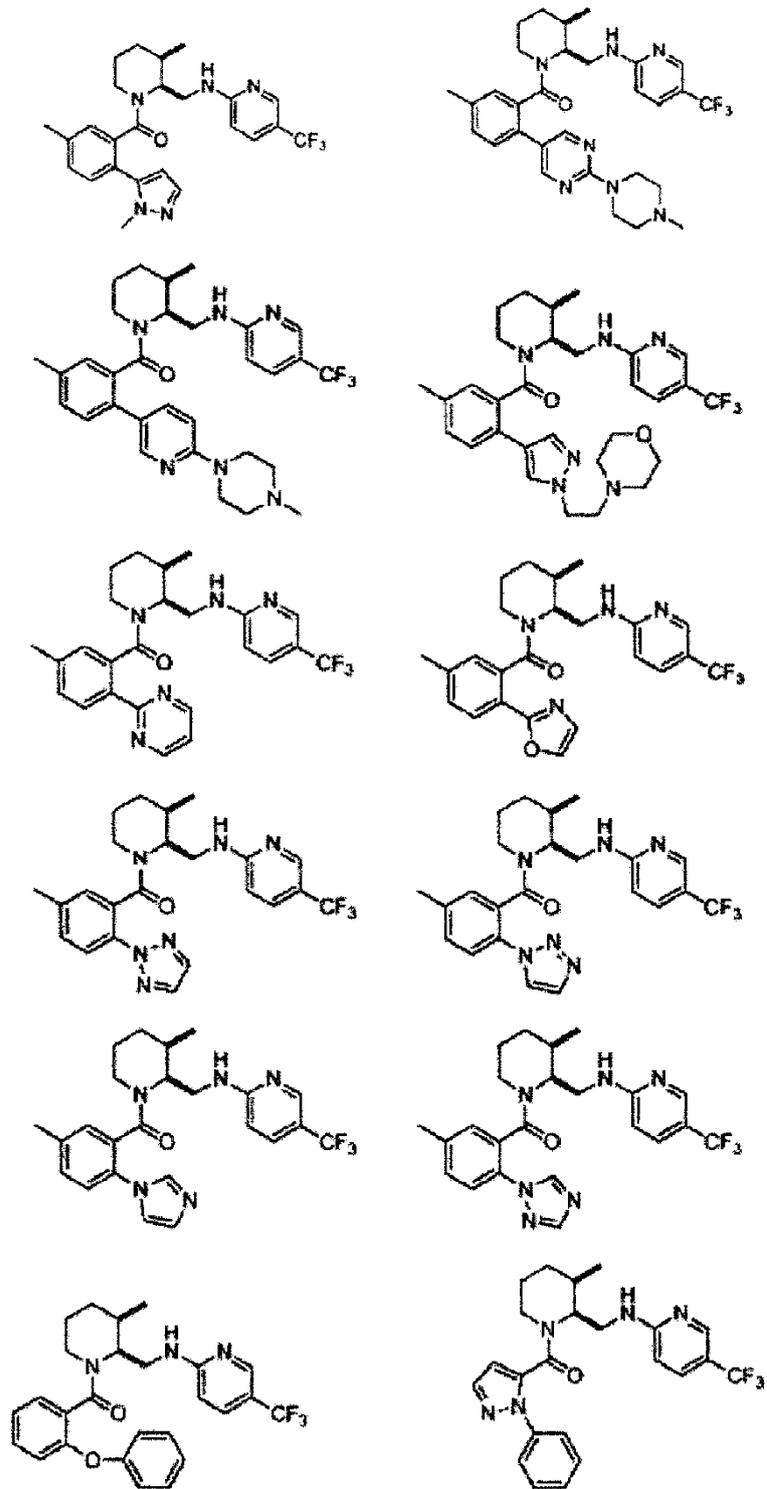
1. Un compuesto seleccionado de entre uno cualquiera de los siguientes:

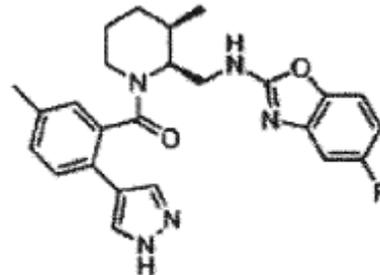
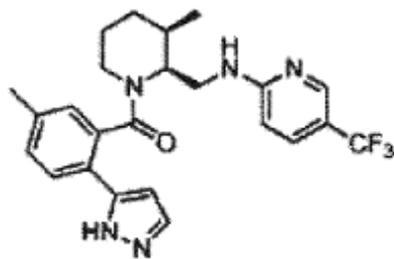
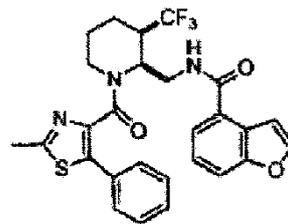
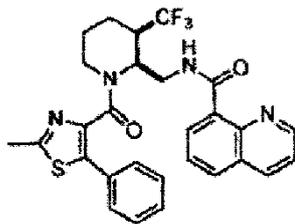
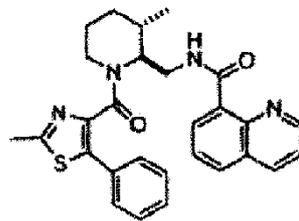
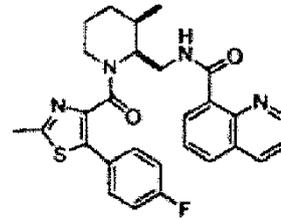
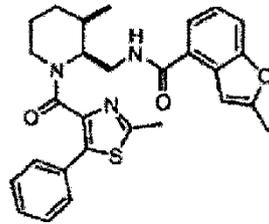
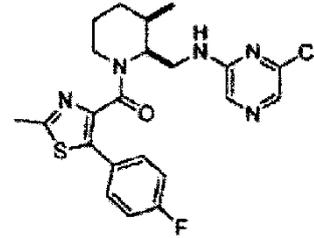
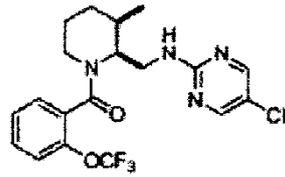
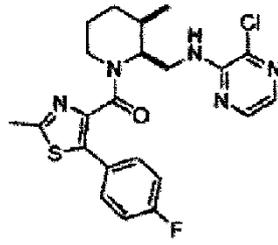
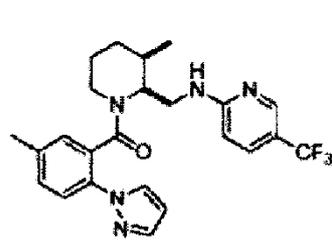


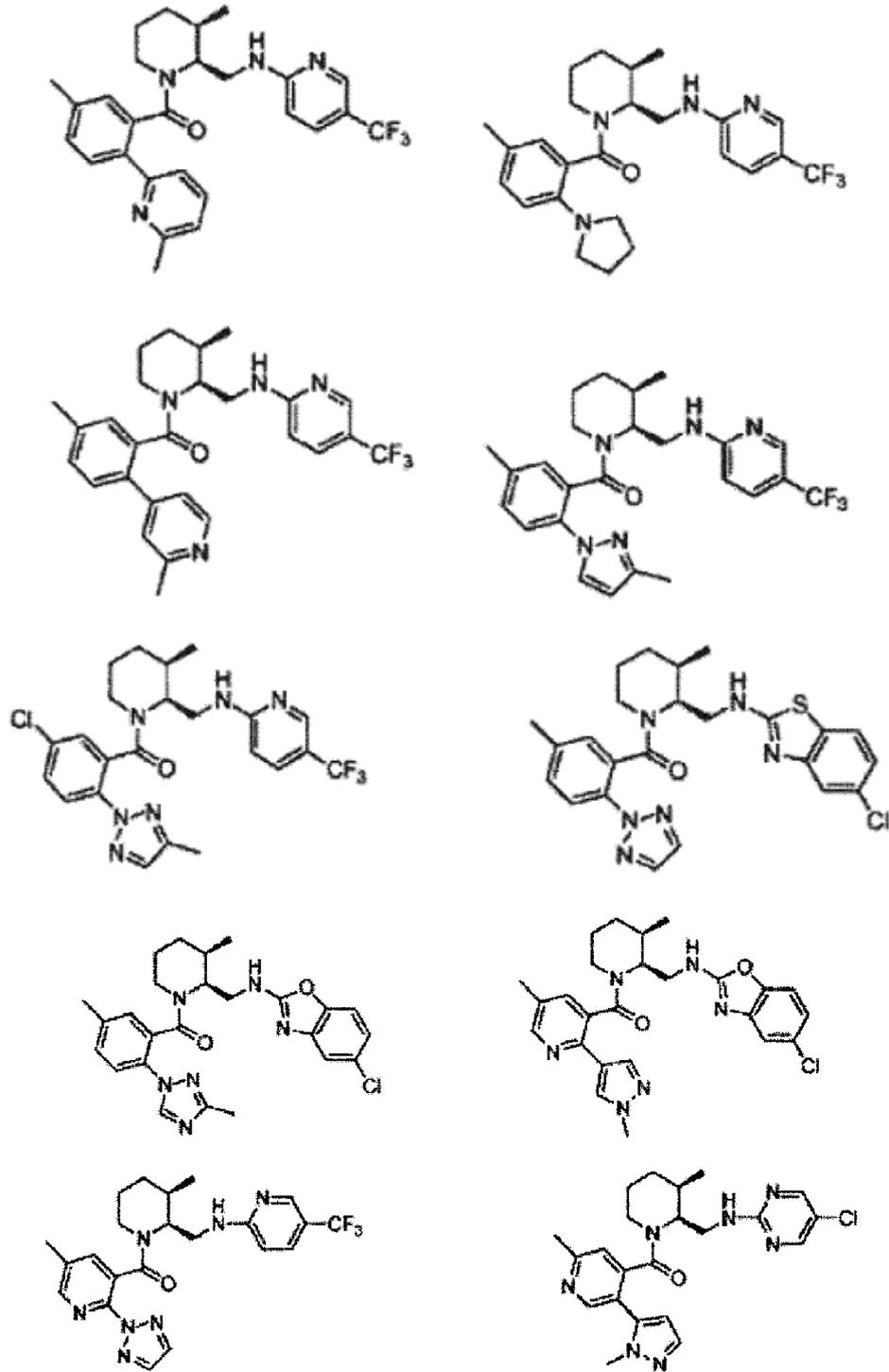


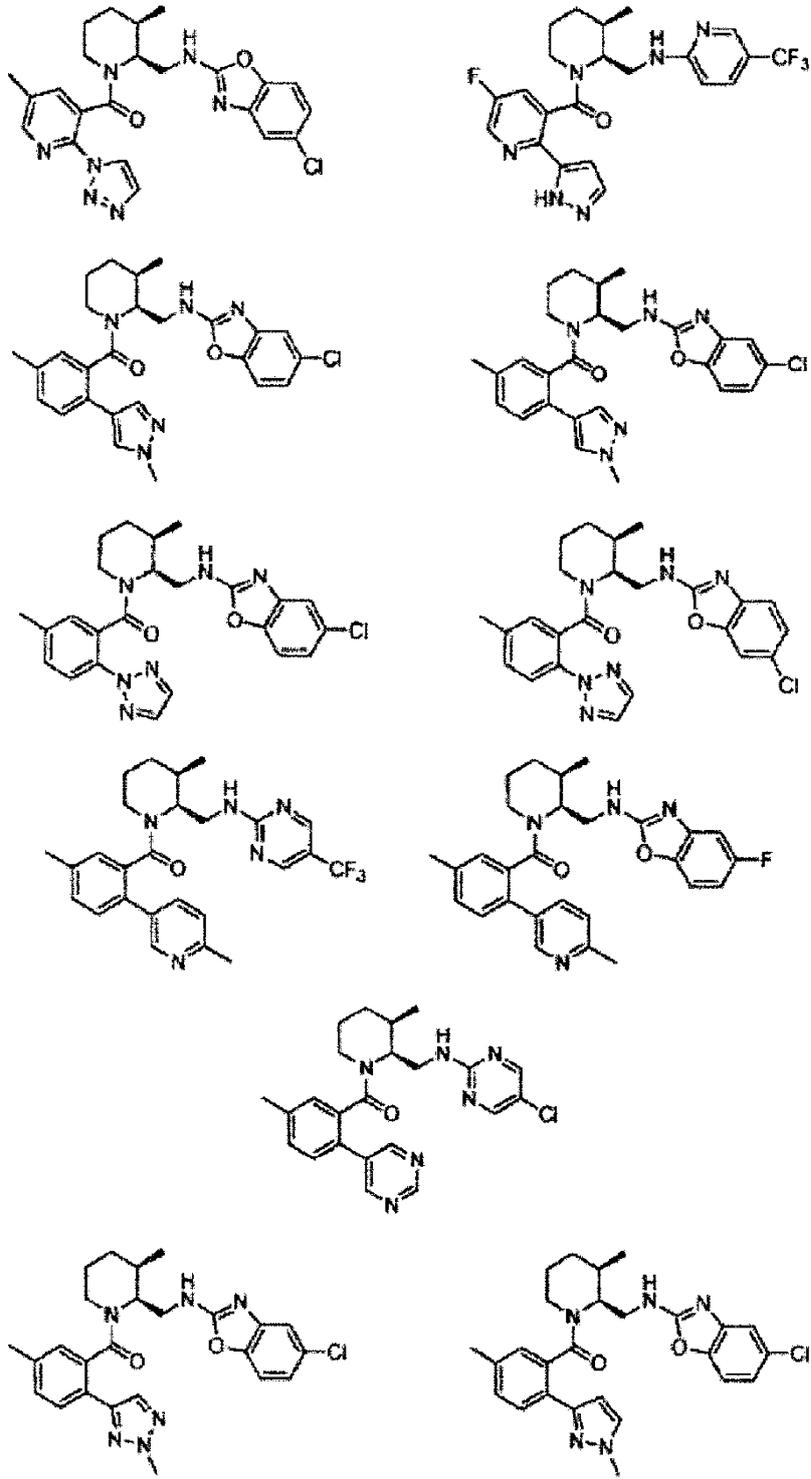


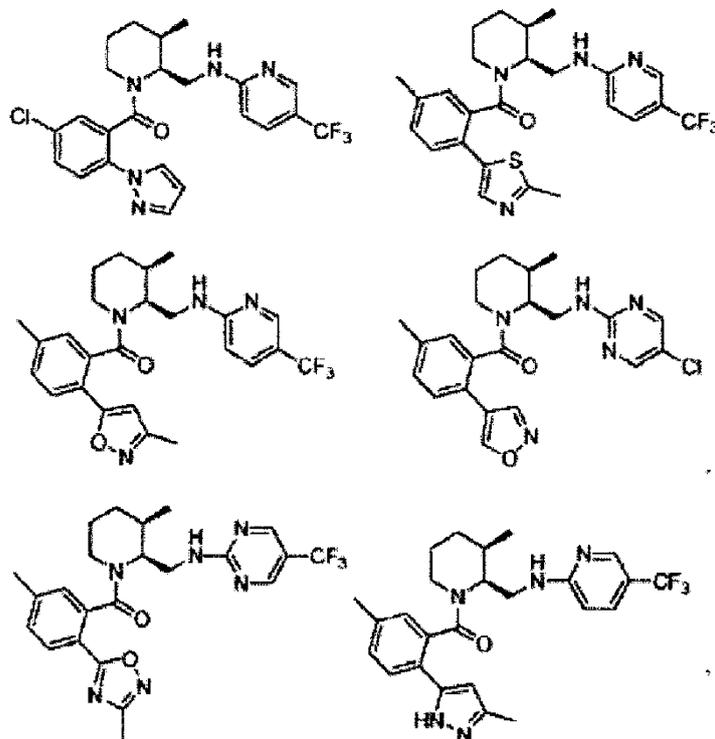












5

o cualquier sal o hidrato de los mismos.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2 para uso en el tratamiento de una afección en un paciente.

15 4. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde la afección comprende un trastorno alimentario, obesidad, alcoholismo o un trastorno relacionado con el alcohol, abuso de o adicción a las drogas, un trastorno del sueño, una disfunción cognitiva en un trastorno psiquiátrico o neurológico, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, cefalea, migraña, dolor, enfermedades gastrointestinales, epilepsia, inflamaciones, 20 enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario, enfermedades relacionadas con el sistema endocrino, cáncer, hipertensión, trastorno del comportamiento, trastorno del estado de ánimo, depresión maníaca, demencia, trastorno sexual, trastorno psicosexual o nefropatía.

5. El compuesto o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde la 25 adicción a las drogas comprende adicción a la cocaína, los opiáceos o la nicotina.