

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 604**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 211/48 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/409 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2015 PCT/IB2015/057031**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16042453**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2015 E 15774987 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 3194385**

54 Título: **Derivados heterocíclicos sustituidos con N-(hetero)arilo útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con el sistema nervioso central**

30 Prioridad:

16.09.2014 GB 201416351

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

26.10.2018

73 Titular/es:

**CHRONOS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
41 Cornmarket Street
Oxford OX1 3HA, GB**

72 Inventor/es:

**CREMONESI, SUSANNA;
MICHELI, FABRIZIO;
SEMERARO, TERESA;
TARSI, LUCA;
LUKER, TIM y
LESLIE, COLIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 687 604 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados heterocíclicos sustituidos con N-(hetero)arilo útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con el sistema nervioso central

5 La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos que son inhibidores de la proteína transportadora activa de dopamina (DAT) y a composiciones farmacéuticas que contienen y a los usos de dichos derivados.

Antecedentes de la invención

10 Los derivados heterocíclicos de la presente invención son inhibidores de la proteína transportadora activa de dopamina (DAT) humana y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, en particular en el tratamiento de la disfunción sexual, trastornos afectivos, ansiedad, depresión, fatiga crónica, síndrome de Tourette, síndrome de Angelman, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), obesidad, dolor, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento, trastornos del SNC, trastornos del sueño, narcolepsia, trastorno de conducta, abuso de sustancias (incluyendo abandono del tabaquismo), trastornos alimentarios y trastornos del control de impulsos.

20 La dopamina (DA) es un neurotransmisor que tiene un papel fundamental en las funciones cognitivas, afectivas, motoras, motivacionales y relacionadas con la recompensa. Después de los potenciales de acción evocados, se libera DA al surco sináptico y esta señal de DA se extingue por la recaptación de DA en las neuronas presinápticas mediante DAT y por difusión de amina y metabolismo local por degradación enzimática. La disfunción del sistema dopaminérgico está implicada en numerosos trastornos del SNC y por consiguiente, DAT ha sido el foco de investigación en varias de estas afecciones y existen fuertes asociaciones entre una expresión y/o función de DAT y enfermedades.

30 Varios fármacos comercializados tienen actividad farmacológica en DAT, pero ninguno es un inhibidor de DAT selectivo y potente. Los estimulantes, tales como la anfetamina y el metilfenidato tienen múltiples actividades farmacológicas, incluyendo efectos a niveles sinápticos de DA, noradrenalina (NE) y serotonina (5-HT). A pesar de su potencial terapéutico en afecciones tales como el TDAH, también tienen efectos secundarios no deseados, tales como potencial de abuso (1), efectos cardiovasculares (2), supresión del apetito (3) y alteraciones del sueño (4).

35 También se usan otros inhibidores de DAT no selectivos para tratar trastornos del SNC. El bupropión, que se prescribe como antidepresivo y como ayuda para el abandono del tabaquismo, tiene un componente de DAT significativo en su actividad farmacológica, aunque comporta un riesgo aumentado de ataques epilépticos. De manera similar, el modafinilo, que se prescribe como tratamiento para la narcolepsia, la somnolencia diurna excesiva y el trastorno del sueño por trabajo a turnos, ha demostrado inhibir a DAT como parte de su mecanismo de acción farmacológico. Se han desarrollado múltiples compuestos que se dirigen a los demás transportes de monoamina, ya sea de manera selectiva como inhibidores del transportador de serotonina (SERT) (citalopram, fluoxetina) o inhibidores del transportador de noradrenalina (NET) (atomoxetina, reboxetina), así como inhibidores duales de la recaptación de serotonina/noradrenalina (venlafaxina). Los fármacos que inhiben a SERT y NET se han visto lastrados por múltiples efectos secundarios adversos, tales como náuseas (5), disfunción sexual (6), aumento del riesgo de suicidio (7) para fármacos que elevan los niveles de 5-HT y una frecuencia cardíaca y presión sanguínea elevada (8, 9) para fármacos que aumentan los niveles de noradrenalina. Esto hace que un inhibidor de DAT selectivo y potente, con un perfil neuroquímico distinto al de los estimulantes, sea un compuesto altamente deseable para el tratamiento de trastornos del SNC.

50 El TDA y el TDAH son trastornos psiquiátricos, de la conducta y cognitivos del neurodesarrollo caracterizados por déficit de concentración, inquietud/hiperactividad interna e impulsividad. Estos son los trastornos del comportamiento más comunes entre niños, con una prevalencia del 5-10 % de la población general. Se cree ampliamente que los síntomas de estos trastornos son el resultado de una hipofunción dopaminérgica y/o noradrenérgica. Hay gran cantidad de información que muestra que los síntomas clave del TDAH se ven influenciados por cambios en la función dopaminérgica (10) y por lo tanto, debería ser eficaz un inhibidor de DAT podría aumentar los niveles de DA sináptica. Los tratamientos actuales para el TDA/TDAH incluyen los estimulantes anfetamina y metilfenidato. Estos compuestos tienen actividad farmacológica para DAT, entre otras actividades y se cree que su eficacia procede de la elevación de DA y NE corticoestriatales. Sin embargo, estos fármacos no son inhibidores selectivos de DAT y como tales, provocan una liberación rápida, transitoria y marcada de DA de los terminales sinápticos, lo que se ha asociado con sus efectos secundarios no deseados, tales como el potencial de abuso. Este perfil neuroquímico es distinto de el de un inhibidor de DAT selectivo y potente que causa un aumento más lento en la dopamina, que se mantiene durante mucho más tiempo. Este perfil neuroquímico diferente se ha asociado con menores efectos de refuerzo y por consiguiente, un menor potencial de abuso (11). Además de los indicios neuroquímicos para un probable beneficio terapéutico de los inhibidores de DAT en el TDAH, varios estudios han demostrado asociaciones entre polimorfismos de DAT y la sobreexpresión de DAT en el TDAH (12). Se ha demostrado en modelos preclínicos de TDAH que al igual que la anfetamina y el metilfenidato, un inhibidor de DAT selectivo reducirá el comportamiento impulsivo en roedores (13), lo que además respalda el potencial de eficacia de los inhibidores de DAT. De manera colectiva, estos indicios proporcionan datos alentadores para creer que los inhibidores selectivos de DAT serán

eficaces en el TDA/DAH y otros trastornos caracterizados por un mal control de los impulsos (tales como la tricotilomanía, la ludopatía, la cleptomanía y trastornos con un control de los impulsos comórbido, tales como la enfermedad de Parkinson) o la falta de atención.

5 El síndrome de Tourette es un trastorno neuropsiquiátrico caracterizado por tics motores y/o fónicos. Normalmente se presenta durante la infancia y se trata mal con fármacos. Algunos estudios han postulado que un aspecto que subyace al síndrome de Tourette es la disfunción dopaminérgica, mediante la cual una disfunción tónica/fásica da como resultado niveles de DA sináptica reducidos y por consiguiente, mayores niveles en los terminales axónicos, lo que da lugar a un aumento de su liberación dependiente de estímulos. Estudios adicionales han demostrado que el
10 tejido cadavérico de pacientes con síndrome de Tourette mostraron niveles elevados de DAT en el lóbulo frontal (14) y que los polimorfismos en DAT se asocian con la aparición del síndrome de Tourette. Esto se vio respaldado además en un estudio clínico de niños no expuestos previamente a fármacos que mostró un aumento de la relación de unión de DAT específica/inespecífica en aquellos con síndrome de Tourette (15). Estos hallazgos sugieren que un inhibidor de DAT selectivo podría proporcionar un alivio sintomático para los pacientes con síndrome de Tourette.

15 También se han asociado con DAT otros trastornos neuropsiquiátricos, tales como el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno negativista desafiante (TND) y el trastorno de conducta. Se ha demostrado que los pacientes con TOC tienen una relación de unión de DAT específica/no específica aumentada (16) y esta relación se alteró después del tratamiento con SSRI, que normalmente se usan para tratar el TOC. Análogamente, se ha relacionado una
20 función anormal de la dopamina y/o la renovación de la dopamina con el TOC, el trastorno de conducta y otros trastornos del comportamiento relacionados (17) y se han relacionado polimorfismos en DAT como un factor de riesgo para el comportamiento de externalización en niños. Diversos estudios que demuestran que los niños con trastorno de conducta muestran una señalización de refuerzo y una respuesta a la recompensa alteradas también sugirieron que la modulación de los niveles sinápticos de dopamina podría ser una opción terapéutica para estos
25 trastornos, lo que presenta la oportunidad para usar un inhibidor de DAT selectivo para tratar estos trastornos del comportamiento.

Los trastornos del sueño, tales como narcolepsia, cataplexia, somnolencia diurna excesiva y trastorno del sueño por trabajo a turnos, pueden interferir con el bienestar mental y físico normal de un individuo. Vario de estos trastornos
30 se tratan con fármacos que tienen actividad farmacológica en DAT. El modafinilo se usa ampliamente para tratar la narcolepsia y potencial terapéutico se ha relacionado con la ocupación de DAT. Otros tratamientos para trastornos del sueño incluyen anfetamina, metanfetamina y metilfenidato, todos los cuales tienen acciones farmacológicas en DAT. Estudios preclínicos han demostrado que los efectos promotores del despertar de estos compuestos y un inhibidor de DAT selectivo se suprimen en ratones con supresión génica de DAT. En conjunto, estos datos respaldan
35 el uso de un inhibidor de DAT selectivo en el tratamiento de los trastornos del sueño.

Los trastorno del estado de ánimo, tales como el trastorno depresivo mayor, depresión bipolar, trastorno afectivo estacional, depresión melancólica, depresión catatónica, depresión posparto y distimia representan una gran carga
40 médica y social para la sociedad y se encuentran entre los trastornos del SNC más comunes.

El tratamiento para estos trastornos es en la actualidad inadecuado con bajos niveles de eficacia y bajas tasas de pacientes sensibles a las terapias disponibles en la actualidad. Además, muchos de los fármacos que son el
tratamiento de referencia actual comportan efectos secundarios no deseados. Estudios de SPECT en pacientes que padecen trastorno depresivo mayor han demostrado que hay una mayor unión de DAT en pacientes deprimidos y
45 que esto se revirtió después de un tratamiento antidepresivo satisfactorio (18,19). Además de esto, los antidepresivos comercializados, tales como nomifensina, tienen un componente inhibidor de DAT significativo en su mecanismo de acción. Estudios preclínicos que investigan el fenotipo de comportamiento de ratones con supresión génica de DAT en pruebas de actividad antidepresiva han demostrado que la eliminación genética de DAT da como resultado un comportamiento similar al antidepresivo. Estos indicios respaldan un beneficio terapéutico para los
50 inhibidores de DAT en los trastornos del estado de ánimo.

Un síntoma comórbido de la depresión y un efecto secundario no deseado de muchos antidepresivos de uso común es la disfunción sexual (20). Se ha demostrado que el bupropión, un antidepresivo frecuentemente prescrito con un
componente inhibidor de DAT significativo en su mecanismo de acción, da como resultado menos efectos
55 secundarios relacionados con la disfunción sexual que otros antidepresivos (21). Además, se ha demostrado que el bupropión revierte la disfunción sexual provocada por los SSRI. Los estudios preclínicos han demostrado un efecto del bupropión en el comportamiento sexual en ratas, que se ve respaldado por indicios clínicos de que el fármaco es eficaz para tratar a mujeres que padecen trastorno por deseo sexual hipoactivo. También se ha demostrado que la anfetamina aumenta el comportamiento sexual en ratas macho y hembra y también se ha demostrado que revierte el
60 deterioro sexual en ratas hembra. Estos indicios de fármacos que tienen actividad farmacológica en DAT es una indicación de que un inhibidor de DAT selectivo y potente podría ser una terapia adecuada para la disfunción sexual inducida por antidepresivos, así como para tratar la disfunción sexual en pacientes no deprimidos.

Se han vinculado polimorfismos de DAT con los trastornos por ansiedad, tales como el trastorno de estrés
65 postraumático (TEPT) (22). Se ha demostrado que el inhibidor no selectivo de monoamina oxidasa, fenzelina, que eleva los niveles de dopamina en el cerebro entre sus acciones, reduce los síntomas del TEPT. El bupropión, que

tiene un componente inhibitor de DAT significativo en su mecanismo de acción, también se prescribe para pacientes con trastornos de ansiedad y se ha demostrado que es eficaz en pacientes con trastorno de pánico, que respalda adicionalmente el potencial de los inhibidores de DAT en estas afecciones.

5 Los trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson (EP) y el síndrome de las piernas inquietas (SPI) son trastornos neurológicos comunes que se han tratado con terapias que dan como resultado un aumento de la dopamina en el cerebro. La EP se caracteriza por una pérdida de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestriatal y una posterior pérdida de dopamina. Se ha demostrado que fármacos, tales como la L-DOPA, que se convierte en dopamina en el cerebro, alivian los síntomas motores tanto de la EP como del SPI. Dado que los inhibidores de DAT
10 también aumentan los niveles de dopamina, es razonable asumir que también podrían proporcionar un beneficio terapéutico en los trastornos del movimiento, que se ha demostrado que tienen un componente dopaminérgico. Se proporciona un respaldo adicional para esta hipótesis por el hecho de que el metilfenidato, un estimulante que tiene inhibición de DAT entre sus actividades farmacológicas, ha demostrado ser clínicamente eficaz en pacientes con EP, en los síntomas tanto motores (23) como no motores (24,25).

15 La adicción y el abuso de sustancias están estrechamente relacionados con la dopamina y los circuitos de recompensa en el cerebro. Estas dependencias de sustancias incluyen dependencia del alcohol, dependencia de opioides, dependencia de la cocaína, dependencia del cannabis, dependencia de las anfetaminas (o similares a las anfetaminas), dependencia de alucinógenos, dependencia de inhalantes, dependencia a múltiples sustancias, dependencia a la fenciclidina (o similares a la fenciclidina) y dependencia de la nicotina. Se ha demostrado en estudios preclínicos usando el inhibidor de DAT selectivo, GBR12909 y otras benzotropinas, que estos compuestos pueden bloquear los efectos de recompensa del abuso de sustancias, tales como cocaína. Se ha demostrado que GBR12909 bloquea los efectos neuroquímicos de la cocaína (26, 27) así como de las anfetaminas. Además, se ha demostrado que los compuestos que son inhibidores de DAT, son eficaces para el abandono del tabaquismo. Esto
20 proporciona indicios de que un inhibidor de DAT selectivo de alta afinidad podría bloquear los efectos de recompensa del abuso de fármacos y puede ser una medicación eficaz para tratar adicciones.

También se sabe que la dopamina tiene un papel en los trastornos alimentarios, tales como el trastorno de atracones compulsivos (TAC). Se sabe que los trastornos alimentarios, tales como TAC, tienen múltiples componentes, tales como el control de impulsos, los circuitos de recompensa y la cognición, todos los cuales se encuentran bajo la influencia de la señalización dopaminérgica. Se ha demostrado que los pacientes de TAC tienen respuestas de dopamina anormales en el cerebro, que regula la motivación de la ingesta de comida (28). Además, los pacientes de TAC y obesos muestran una señalización de dopamina frontoestriatal anormal en comparación con los controles sanos (29). Se ha demostrado en modelos preclínicos que la estimulación del núcleo accumbens, que recibe la mayor parte de la entrada dopaminérgica, atenúa el comportamiento de atracones en ratas y que este efecto se bloquea mediante antagonistas dopaminérgicos. Esto indica que un aumento de la dopamina sináptica es una potencial oportunidad terapéutica para los trastornos alimentarios, tales como el trastorno de atracones compulsivos. Se ha demostrado en datos preclínicos que la ingesta de comida se modula mediante fármacos que modulan los niveles sinápticos de dopamina y específicamente, mediante compuestos con afinidad en DAT (30). Se ha
30 relacionado específicamente DAT con el TAC y otros trastornos alimentarios debido a que los polimorfismos de DAT están asociados con trastornos alimentarios (31). Esta hipótesis se ve respaldada adicionalmente por la eficacia de los fármacos con la inhibición de DAT como parte de su mecanismo de acción en ensayos clínicos de TAC y otros trastornos alimentarios (32). En conjunto, esto respalda el potencial terapéutico de un inhibidor de DAT selectivo en los trastornos alimentarios, tales como el TAC.

45 La dopamina tiene un papel bien documentado en la cognición y en particular, en déficits cognitivos observados en pacientes que padecen enfermedades caracterizadas por una señalización dopaminérgica anormal, tal como la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia (33). Esto, junto con el hecho de que la función del receptor D1 de dopamina cortical está relacionada con la señalización de glutamato mediada por NMDA, implica que podría esperarse que los procesos cognitivos se mejoren mediante inhibidores de DAT.
50

La fatiga crónica o persistente es un síntoma que es común para varias enfermedades y puede ser persistente o recidivante (34). Las patologías que se asocian con fatiga incluyen síndrome de fatiga crónica, síndrome de fatiga posviral, VIH, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miastenia grave, sarcoidosis, cáncer, tratamiento de quimioterapia, enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, espondiloartropatía, fibromialgia, artritis, enfermedades infecciosas, diabetes, trastornos alimentarios, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño, ictus, trastornos del estado de ánimo, abuso de drogas y abuso de alcohol. En estudios clínicos, se ha demostrado que múltiples fármacos con inhibición de DAT como parte de su mecanismo de acción, son eficaces para combatir la fatiga en pacientes con enfermedades crónicas (35). Se ha demostrado que fármacos, tales como modafinilo, metilfenidato y bupropión, que comparten la inhibición de DAT como mecanismo de acción farmacológico común, son eficaces en la fatiga asociada con cáncer, quimioterapia, sarcoidosis, ELA, depresión, trastorno bipolar, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, VIH y síndrome de fatiga crónica. Estos indicios respaldan la probable eficacia de un inhibidor de DAT selectivo y potente en la fatiga asociada con las enfermedades mencionadas anteriormente.
60

65 Las múltiples aplicaciones potenciales para un inhibidor de DAT selectivo y potente han dado como resultado la

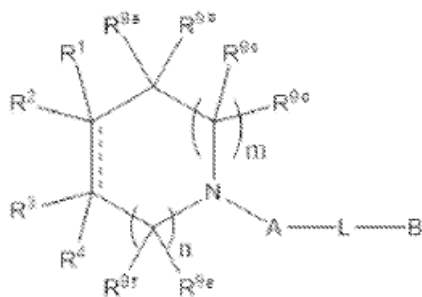
descripción de numerosas series químicas en la bibliografía. Un problema particular ha sido la selectividad farmacológica, adoleciendo muchas clases estructurales de inhibidores de DAT descritas previamente de una farmacología fuera de la diana significativa, lo que ha limitado su desarrollo. Un problema particular es la afinidad de los inhibidores de DAT descritos en la bibliografía por los canales de iones. Se ha demostrado que la vanoxerina tiene una actividad significativa en múltiples canales de iones, dando como resultado un riesgo de seguridad cardiovascular que han dificultado su desarrollo (36). El compuesto mostró una potente actividad funcional en múltiples canales de sodio, calcio y potasio, lo que podría ser un perfil no deseable para un fármaco para tratar trastornos del SNC. Además de su farmacología en canales de iones fuera de la diana, se ha demostrado que los inhibidores de DAT (en particular, los de la clase de la bencztropina) tienen actividad farmacológica en múltiples receptores diferentes, tales como el receptor de serotonina 5-HT₂, el receptor M₁ muscarínico y el receptor H₁ de histamina (37,38,39). Estas actividades farmacológicas secundarias significativas pueden introducir efectos secundarios no deseados en los inhibidores de DAT con un potencial terapéuticamente beneficioso. Esto hace que el perfil de selectividad de los inhibidores de DAT tenga una importancia particular.

Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de DAT, en especial, inhibidores que sean selectivos frente a noradrenalina y serotonina, que tendrán utilidad para tratar una gran variedad de trastornos, en particular para tratar la depresión, el TDAH y trastornos alimentarios. Los compuestos preferidos poseerán un buen perfil farmacocinético y en particular, serán adecuados como fármacos para administración oral. Los compuestos particularmente preferidos mostrarán además selectividad frente a la noradrenalina y la serotonina.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una serie de derivados heterocíclicos que son inhibidores de DAT. Muchos de estos compuestos muestran una buena selectividad por DAT y son potencialmente útiles en el tratamiento de la disfunción sexual, trastornos afectivos, ansiedad, depresión, síndrome de Tourette, síndrome de Angelman, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), obesidad, dolor, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento, trastornos del SNC, trastornos del sueño, narcolepsia, trastorno de conducta, abuso de sustancias (incluyendo abuso de cocaína y abandono del tabaquismo), trastornos alimentarios, fatiga crónica y trastornos del control de impulsos. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas de los inhibidores, al uso de las composiciones como agentes terapéuticos y a métodos de tratamiento usando estas composiciones.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



donde:

A se selecciona entre fenilo y heteroarilo;
 B se selecciona entre fenilo y heteroarilo;
 L es un enlazador seleccionado entre alquileo y O;
 R¹ se selecciona entre H, alquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)_qalquilo, COR⁵, CONR⁵R⁶, COOR⁵, CH₂OH, OH, F y Cl;
 R² se selecciona entre NR⁷R⁸, CR¹¹R¹²NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CR¹¹R¹²)₂NR⁷R⁸ y (CR¹¹R¹²)₃NR⁷R⁸, donde R¹ es alquilo, alcoxi, CH₂OH, COR⁵, CONR⁵R⁶ o COOR⁵ cuando R² es NR⁷R⁸;
 R³ se selecciona entre H, alquilo, alcoxi, NR⁷R⁸, CH₂OH, OH, F y Cl;
 o R² y R³ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo, donde el heterociclilo o el heteroarilo contiene al menos un miembro en el anillo seleccionado entre N y NR¹³; con la condición de que cuando R² y R³ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo, L es O;
 con la condición de que cuando R¹ es H, o

R² y R³ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo; o
 R³ se selecciona entre alquilo, alcoxi, NR⁷R⁸, CH₂OH, OH, F y Cl;

R^4 , cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y alquilo;
 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y $C(O)R^{10}$, donde cuando R^7
 es $C(O)R^{10}$, R^8 es H o alquilo; o R^7 y R^8 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
 para formar un heterociclilo;

5 R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} se seleccionan independientemente entre H y alquilo;

R^{10} se selecciona entre alquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo; está ausente o representa un enlace, donde
 cuando ---- es un enlace R^1 y R^4 están ausentes;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

10 siempre que la suma de m y n sea 0, 1 o 2;

q es 1 o 2;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) o un hidrocarburo
 saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3 - C_6); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido
 con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, cicloalquilo, heterociclilo,
 15 alcoxi, OH, -CN, CF_3 , $COOR^{13}$, $CONR^{13}R^{14}$, F, Cl, $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono (C_3 - C_7); el cicloalquilo
 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-
 alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, alquilo, alcoxi, OH, -CN, CF_3 , $COOR^{13}$, $CONR^{13}R^{14}$, F, Cl y $NR^{13}R^{14}$;

20 el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente
 entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 ,
 $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

alquileo es un radical alquilo de cadena lineal C_{1-3} bivalente o un radical alquilo ramificado C_{3-4} bivalente, donde
 el alquileo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre S-alquilo,
 $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, heterociclilo, alcoxi, OH, -CN, CF_3 , $COOR^{13}$, $CONR^{13}R^{14}$, F, Cl, $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

25 heterociclilo es un anillo monocíclico que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene, cuando sea
 posible, 1 o 2 miembros en el anillo seleccionados independientemente entre N, S, O y NR^{13} y de 2 a 5 átomos
 de carbono; el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, oxo, OH, F, Cl, -CN,
 OCF_3 , CF_3 , $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

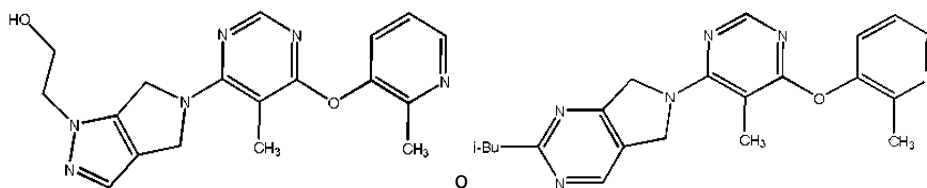
30 heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo
 independientemente seleccionados entre N, NR^{13} , S y O; el heteroarilo puede estar
 opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo,
 heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

35 alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) o un hidrocarburo ramificado
 ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3 - C_6); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4
 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, alquilo, OH, -CN,
 CF_3 , $COOR^{13}$, $CONR^{13}R^{14}$, F, Cl, $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre H y alquilo;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo sus enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas racémicas y no
 racémicas), sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables;

40 donde el compuesto de fórmula I no es:



45 En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde cuando R^2 y R^3 se toman junto con los
 átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo, la suma de m y n es 2.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde:

50 R^1 se selecciona entre alquilo, alcoxi, S-alquilo, $S(O)_q$ alquilo, COR^5 , $CONR^5R^6$, $COOR^5$, CH_2OH , OH, F y Cl; R^2
 se selecciona entre NR^7R^8 , $CONR^7R^8$, $CR^{11}R^{12}NR^7R^8$, $(CR^{11}R^{12})_2NR^7R^8$ y $(CR^{11}R^{12})_3NR^7R^8$;

R^3 se selecciona entre H y alquilo;

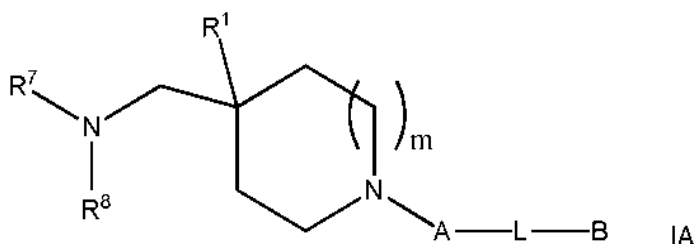
R^4 , cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente entre H y alquilo;

---- está ausente.

55 En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde n es 1 y m es 0 o 1.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, en la que R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} , R^{11} y R^{12}
 son todos H.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, de acuerdo con la formula IA,



donde:

- 5 A se selecciona entre fenilo y heteroarilo;
 B se selecciona entre fenilo y heteroarilo;
 L es un enlazador seleccionado entre alquileno y O;
 R^1 se selecciona entre CH_2OH , OH, F y Cl;
 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, donde cuando R^7
 10 es $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, R^8 es H o alquilo; o R^7 y R^8 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;
 R^{10} se selecciona entre alquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;
 m es 0 o 1;
 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo, heterociclilo, S-alquil S(O)alquilo, $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo, alcoxi, OH, -CN, CF_3 , COOR^{13} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, F, Cl, $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ y $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_7$); el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, S(O)alquilo, $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo, alquilo, alcoxi, OH, -CN, CF_3 , COOR^{13} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, F, Cl, $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ y $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 20 el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ y $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 25 heterociclilo es un anillo monocíclico que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene, cuando sea posible, 1 o 2 miembros en el anillo seleccionados independientemente entre N, S, O y NH y de 2 a 5 átomos de carbono; el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo, oxo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ y $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 30 heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo independientemente seleccionados entre N, NR^{13} , S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ y $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, S(O)alquilo, $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo, alquilo, OH, -CN, CF_3 , COOR^{13} , $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, F, Cl, $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ y $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;
 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre H y alquilo;
 y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo sus enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.
 40

En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, en el que m es 1.

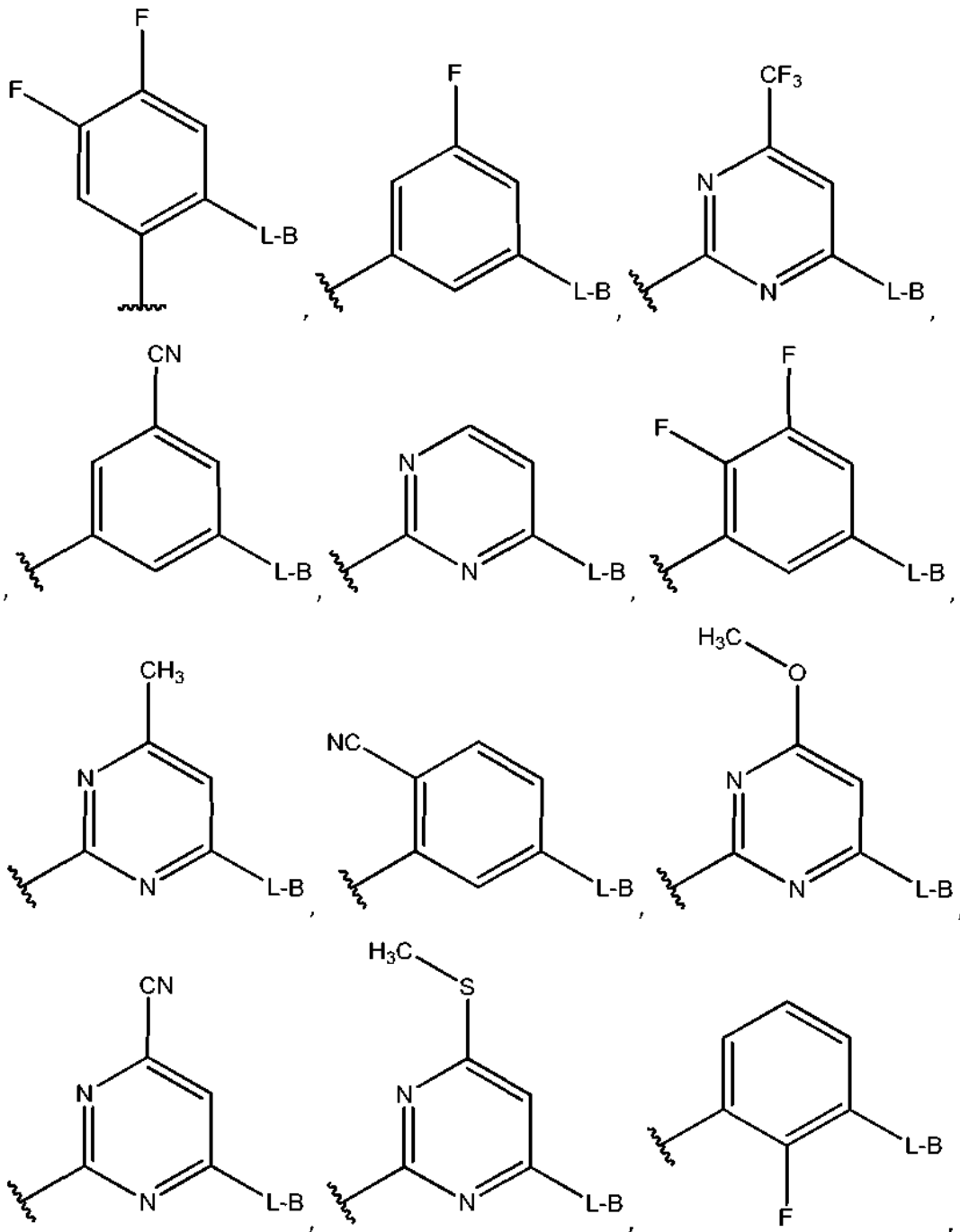
En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde R^1 es OH.

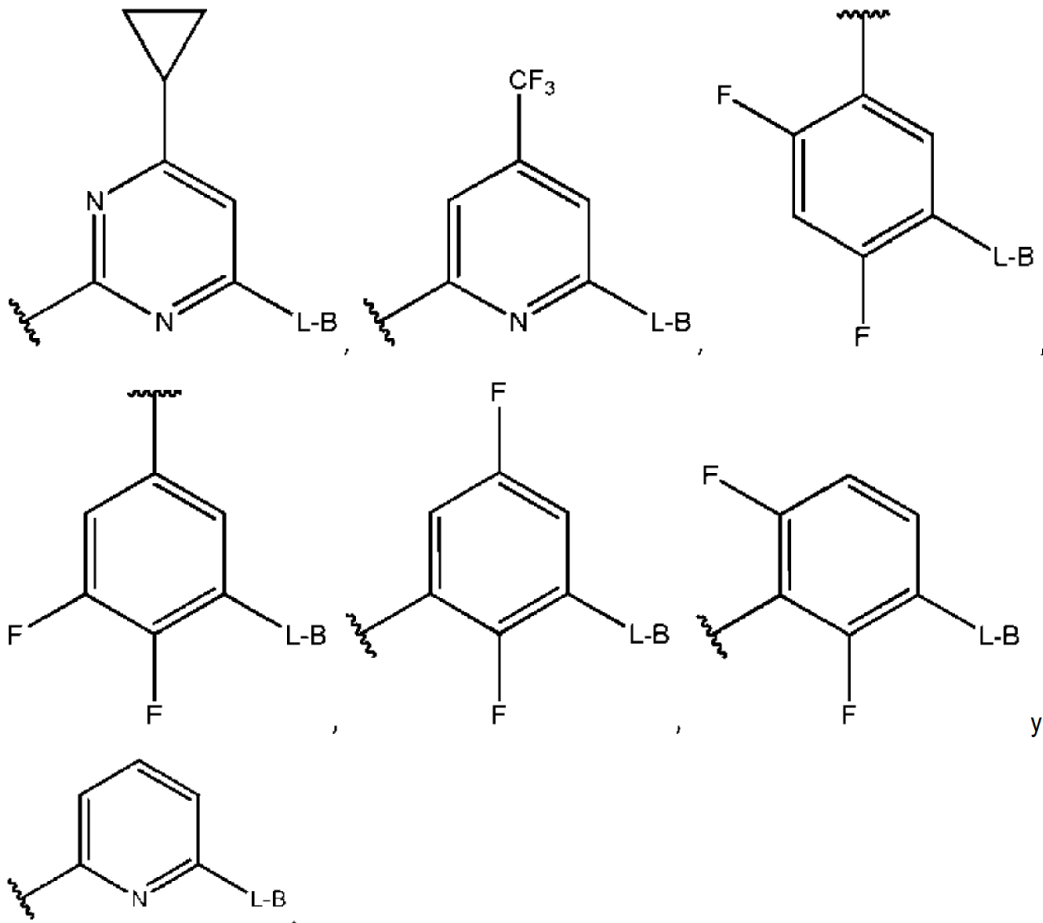
En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde L es O.

- 45 En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde A es fenilo, piridilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, $\text{S}(\text{O})_2$ alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$ y $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$.

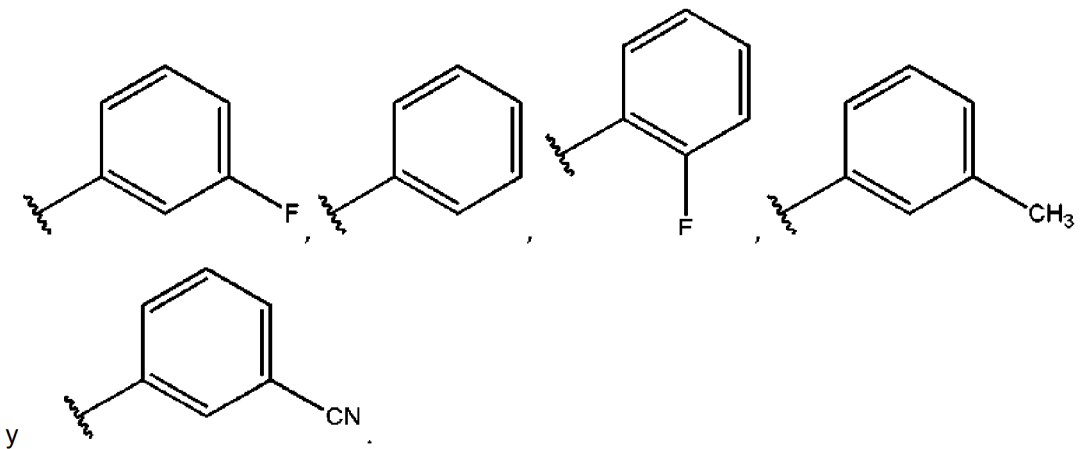
En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde A es fenilo, 2-piridilo o 1,3-pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, F, Cl, -CN y CF_3 .

- 50 En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde A se selecciona entre el grupo que consiste en:





En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde B es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴.
 5 En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I, donde B se selecciona entre el grupo que consiste en:



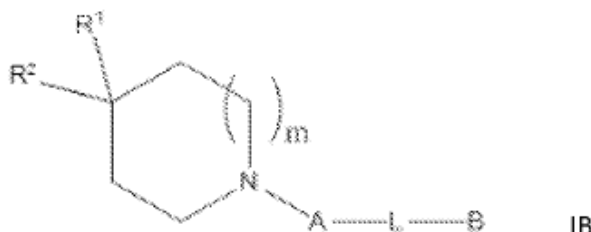
10 En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado entre los ejemplos 1 a 39.

En otro aspecto más la presente invención proporciona un N-óxido de un compuesto de fórmula I como se define en el presente documento o uno de sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables.
 15

Se entenderá que determinados compuestos de la presente invención puede existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención incluye todas dichas formas solvatadas.

5 Descripción detallada

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula I, tal como se definen mediante la fórmula IB,



10

donde:

A se selecciona entre fenilo y heteroarilo;

15

B se selecciona entre fenilo y heteroarilo;

L es un enlazador seleccionado entre alquileno y O;

20

o R^1 es CH_2OH y R^2 es NR^7R^8 ; o

R^1 se selecciona entre OH, F y Cl y R^2 es $CH_2NR^7R^8$;

25

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y $C(O)R^{10}$, donde cuando R^7 es $C(O)R^{10}$, R^8 es H; o R^7 y R^8 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;

R^{10} se selecciona entre alquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

30

m es 0 o 1;

35

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono (C_1-C_6) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3-C_6); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo, heterociclilo, S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, alcoxi, OH, -CN, CF_3 , $COOR^{13}$, $CONR^{13}R^{14}$, F, Cl, $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

40

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono (C_3-C_7); el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, alquilo, alcoxi, OH, -CN, CF_3 , $COOR^{13}$, $CONR^{13}R^{14}$, F, Cl, $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

45

el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

50

heterociclilo es un anillo monocíclico que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene, cuando sea posible, 1 o 2 miembros en el anillo seleccionados independientemente entre N, S, O y NH y de 2 a 5 átomos de carbono; el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, oxo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

55

heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo independientemente seleccionados entre N, NR^{13} , S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, $S(O)$ alquilo, $S(O)_2$ alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF_3 , CF_3 , $NR^{13}COR^{14}$ y $NR^{13}R^{14}$;

alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1-C_6) o un hidrocarburo ramificado

ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, alquilo, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

5 R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo sus enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

10 La presente invención también comprende los aspectos y combinaciones siguientes de los mismos.

En un aspecto A se selecciona entre fenilo, pirazinilo, piridilo y pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃ y NR¹³R¹⁴.

15 En un aspecto A se selecciona entre fenilo, piridilo y pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, F, -CN y CF₃.

En un aspecto A se selecciona entre fenilo, 2-piridilo y 1,3-pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, F, -CN y CF₃.

20 En un aspecto A es fenilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, F, -CN y CF₃.

En un aspecto B es fenilo o piridilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃ y NR¹³R¹⁴.

En un aspecto B es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, -CN, OCF₃ y CF₃.

25 En un aspecto B se selecciona entre fenilo sin sustituir o fenilo sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre F, -CN y CH₃.

En un aspecto B es fenilo sustituido con un sustituyente F. En un aspecto B es meta-fluoro-fenilo.

En un aspecto:

30 R¹ se selecciona entre H, alquilo, alcoxi, CH₂OH, OH, F y Cl;
R² se selecciona entre NR⁷R⁸, CR¹¹R¹²NR⁷R⁸, (CR¹¹R¹²)₂NR⁷R⁸ y (CR¹¹R¹²)₃NR⁷R⁸ y R³ se selecciona entre H y alquilo; o R² y R³ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo, donde el heterociclilo o el heteroarilo contiene al menos un miembro en el anillo seleccionado entre N y NR¹³;

35 con la condición de que cuando R² y R³ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o heteroarilo, L es O
y con la condición de que cuando R¹ es H, R² y R³ se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo.

40 En un aspecto:

R¹ se selecciona entre alquilo, alcoxi, CH₂OH, OH, F y Cl;

R² se selecciona entre NR⁷R⁸, CR¹¹R¹²NR⁷R⁸, (CR¹¹R¹²)₂NR⁷R⁸ y (CR¹¹R¹²)₃NR⁷R⁸;

R³ se selecciona entre H y alquilo;

45 R⁴, cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre H y alquilo;
---- está ausente.

En un aspecto R¹ se selecciona entre H, alquilo, alcoxi, CH₂OH, OH, F y Cl.

En un aspecto R¹ se selecciona entre CH₂OH, OH, F y Cl.

50 En un aspecto R¹ se selecciona entre OH, F y Cl.

En un aspecto R¹ es OH o F.

En un aspecto R¹ es OH.

55 En un aspecto R² se selecciona entre NR⁷R⁸, CR¹¹R¹²NR⁷R⁸, (CR¹¹R¹²)₂NR⁷R⁸ y (CR¹¹R¹²)₃NR⁷R⁸ donde R¹ es alquilo o CH₂OH cuando R² es NR⁷R⁸.

En un aspecto R² es NR⁷R⁸ o CH₂NR⁷R⁸.

En un aspecto R² es CH₂NR⁷R⁸. En un aspecto R² es CH₂NH₂.

En un aspecto L es metileno, etileno u O.

En un aspecto L es metileno u O.

60 En un aspecto L es O.

En un aspecto R^{9a-f} son todos H. En un aspecto R¹³ es H. En un aspecto R¹⁴ es H.

En un aspecto m es 0 o 1 y n es 0 o 1.

65

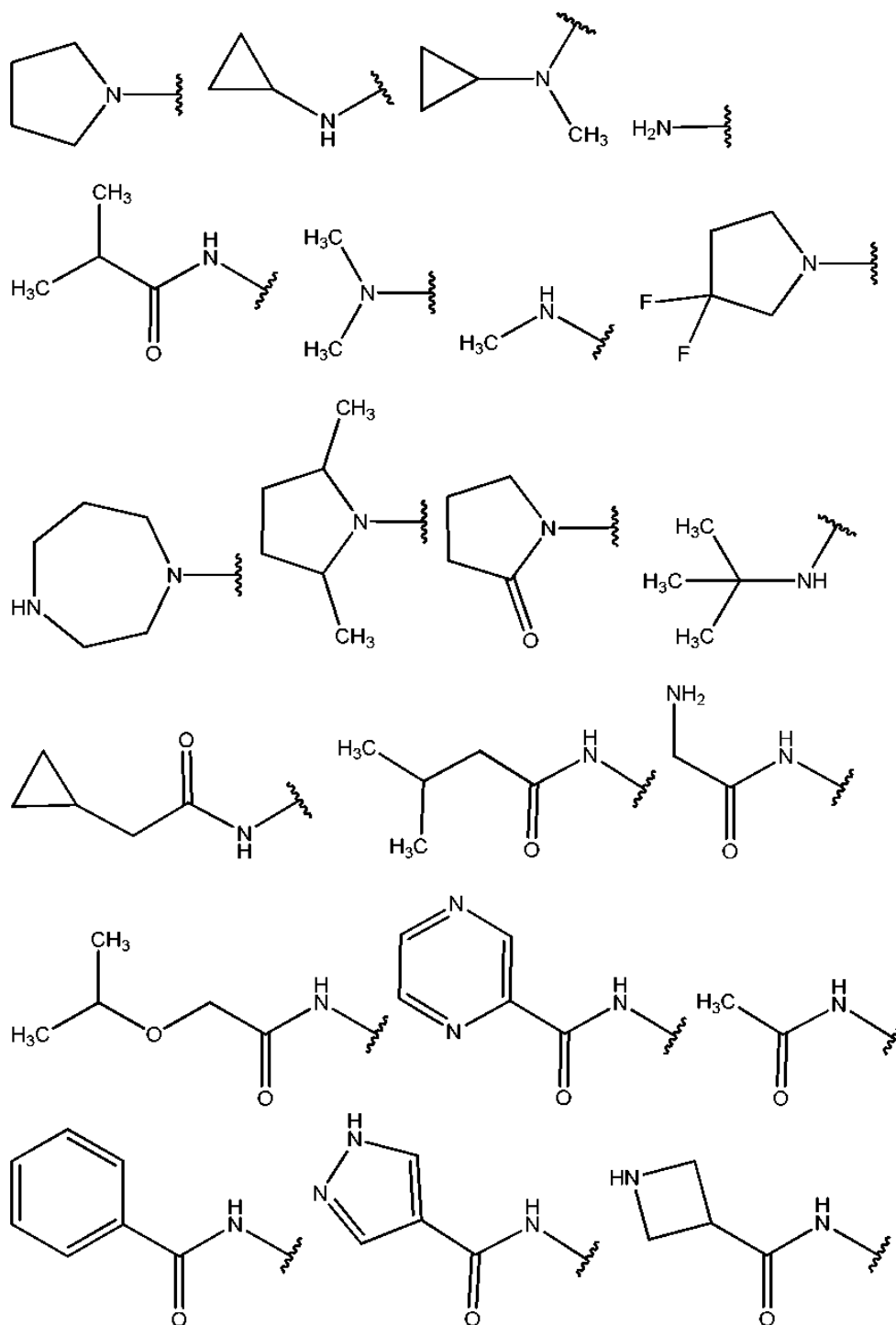
En un aspecto n es 1 y m es 0 o 1. En un aspecto n es 1 y m es 1.

En un aspecto R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre H y alquilo.
 En un aspecto R^3 y R^4 son H.

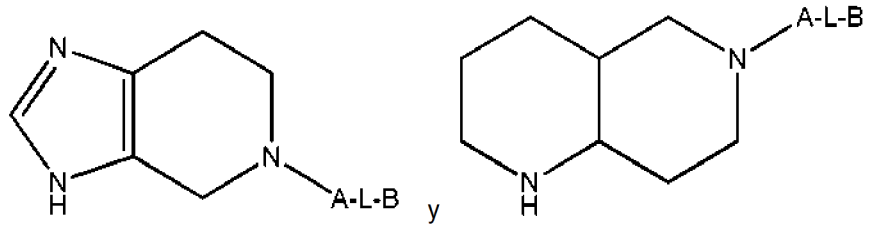
5 En un aspecto R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicilo y $C(O)R^{10}$,
 donde cuando R^7 es $C(O)R^{10}$, R^8 es H; o R^7 y R^8 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están
 unidos para formar un heterocicilo.
 En un aspecto q es 2.

En un aspecto NR^7R^8 se selecciona entre:

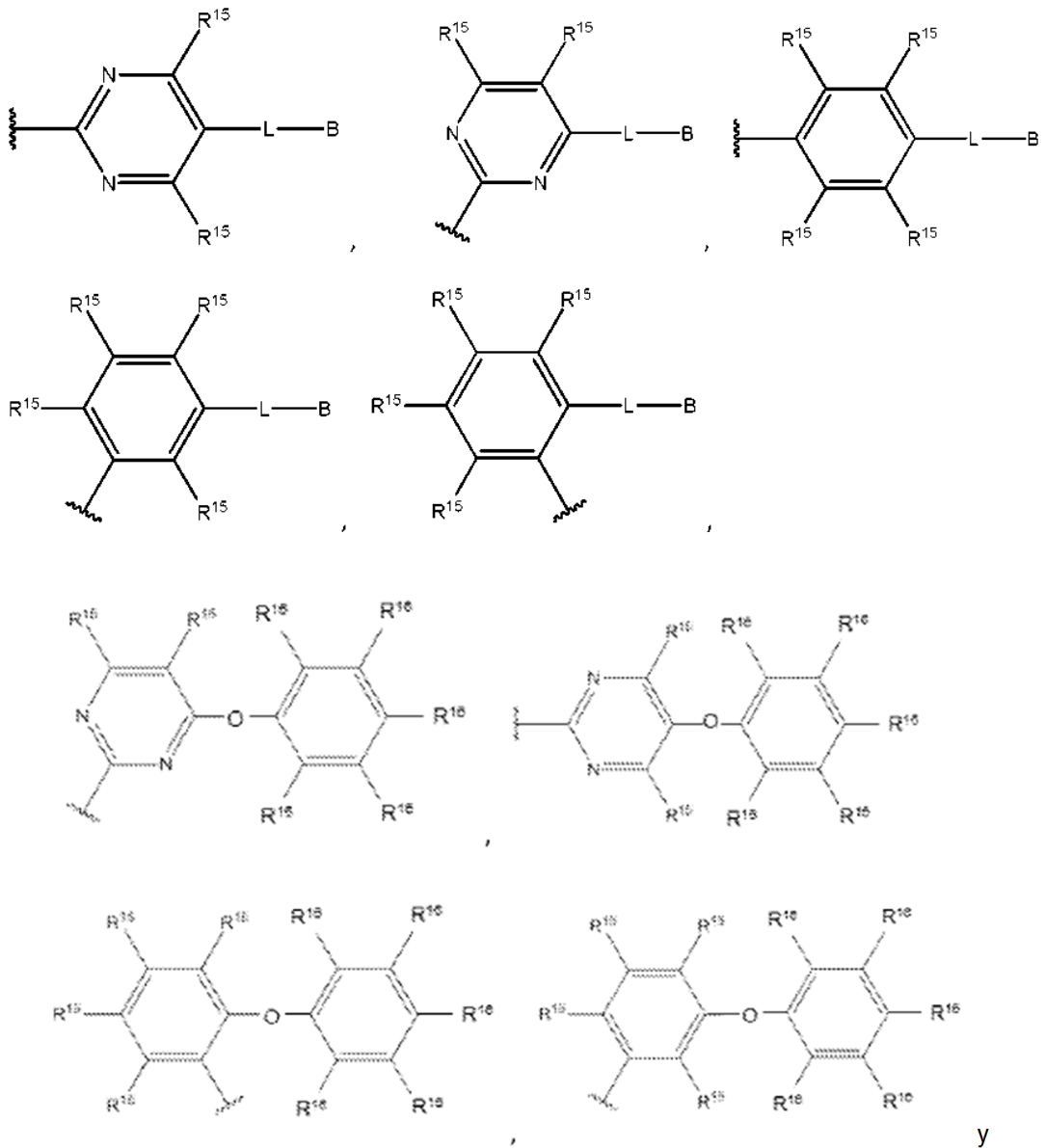
10

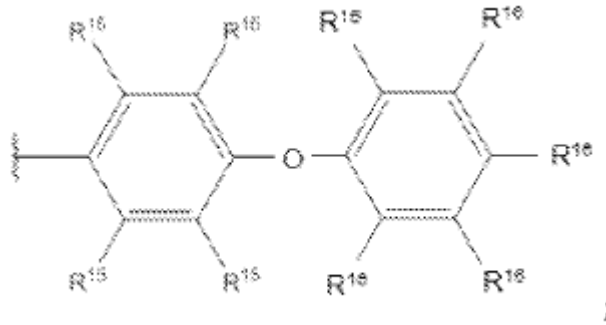


En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula I seleccionados entre:



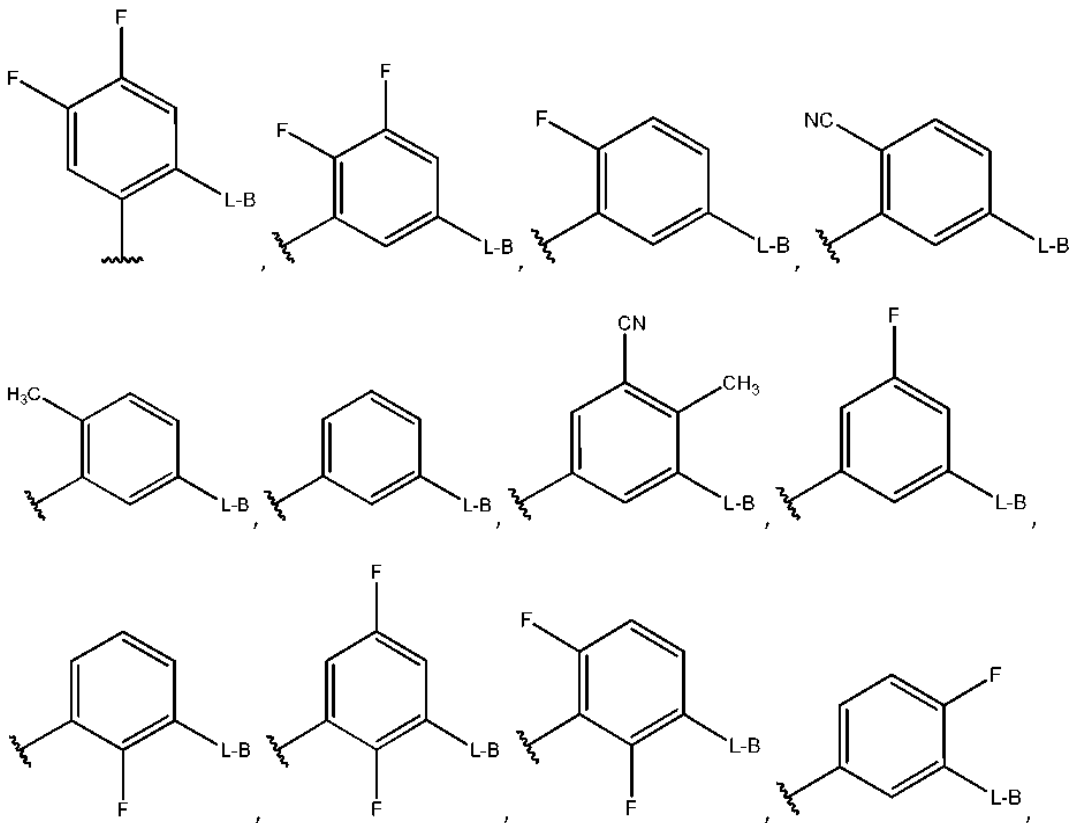
En un aspecto A-L-B se selecciona entre:

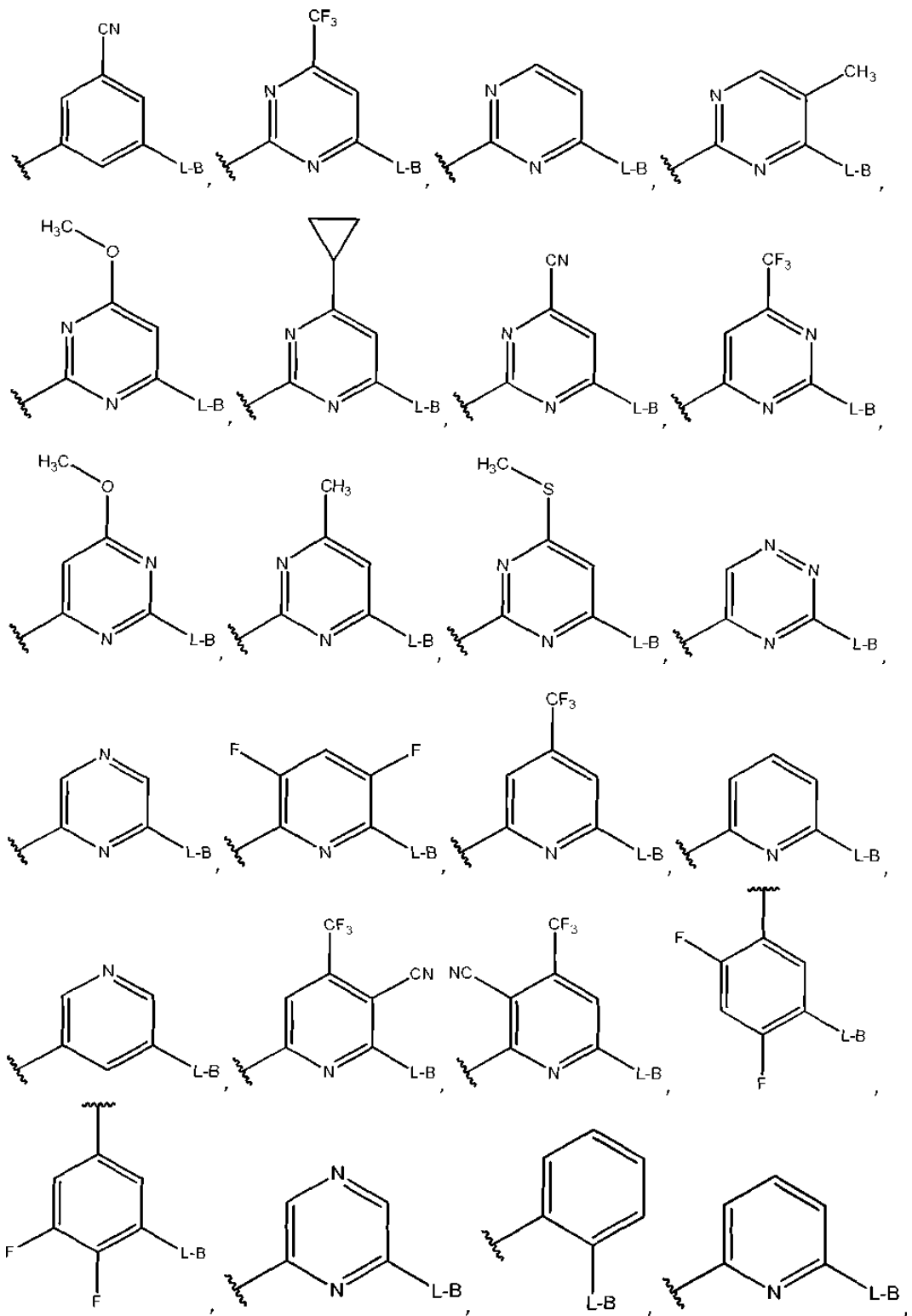


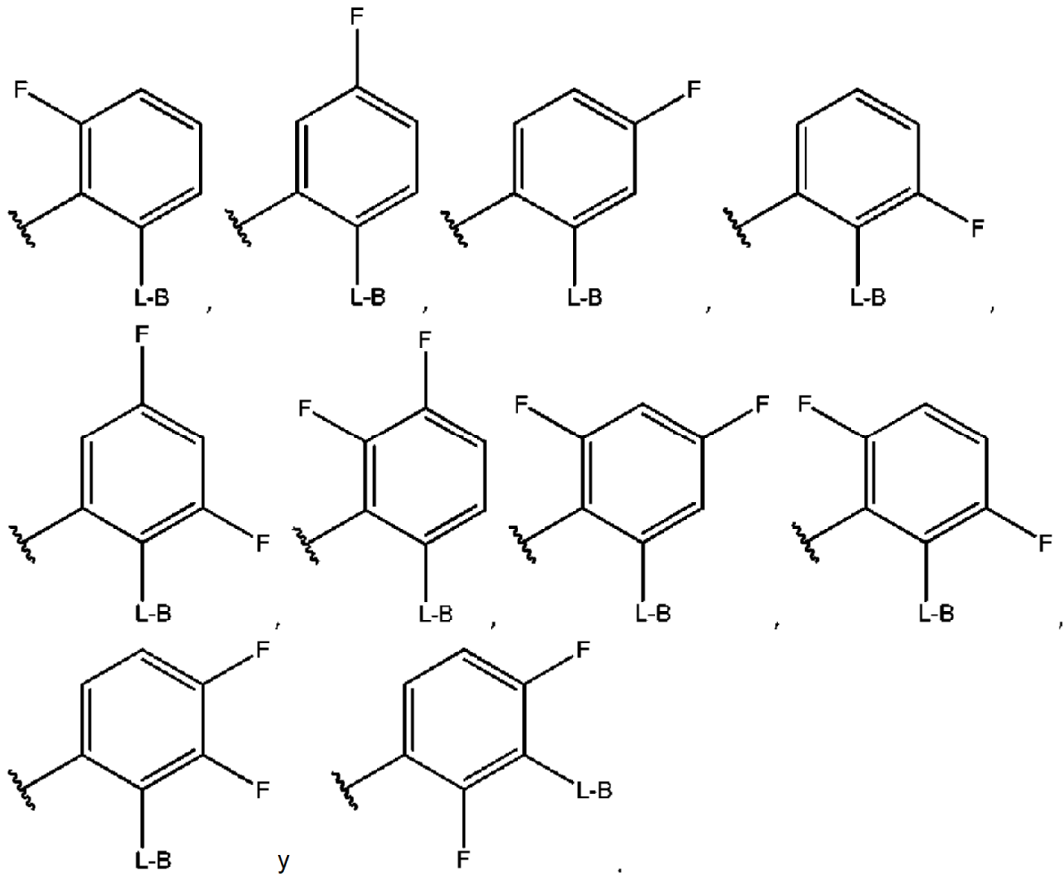


en el que,

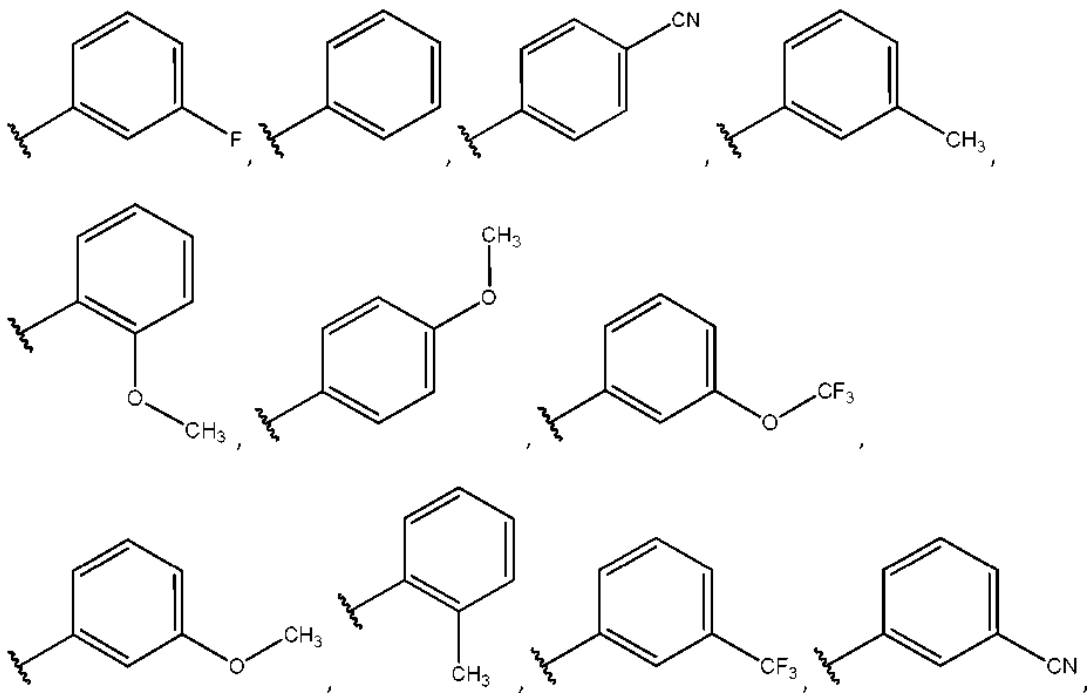
- 5 cada R^{15} se selecciona independientemente entre H y R^{17} , y 0, 1, 2 o 3 R^{15} son R^{17} ;
 cada R^{16} se selecciona independientemente entre H y R^{17} , y 0, 1, 2 o 3 R^{16} son R^{17} ; y
 cada R^{17} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴.
- 10 En un aspecto A se selecciona entre:

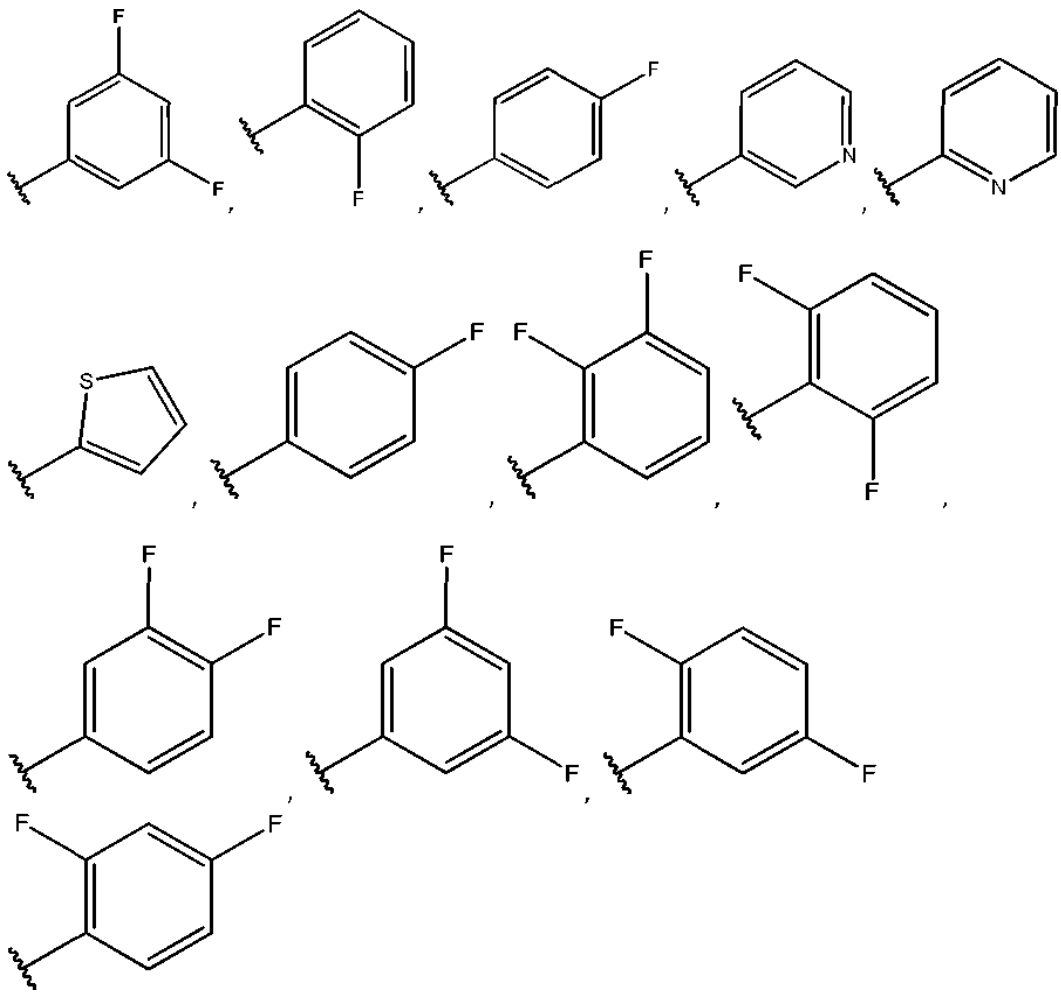




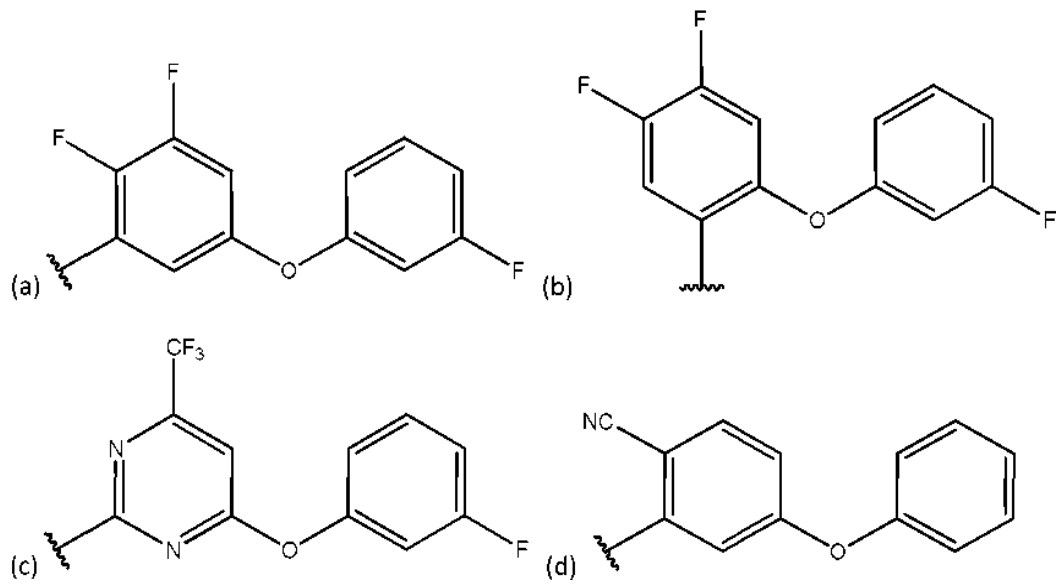


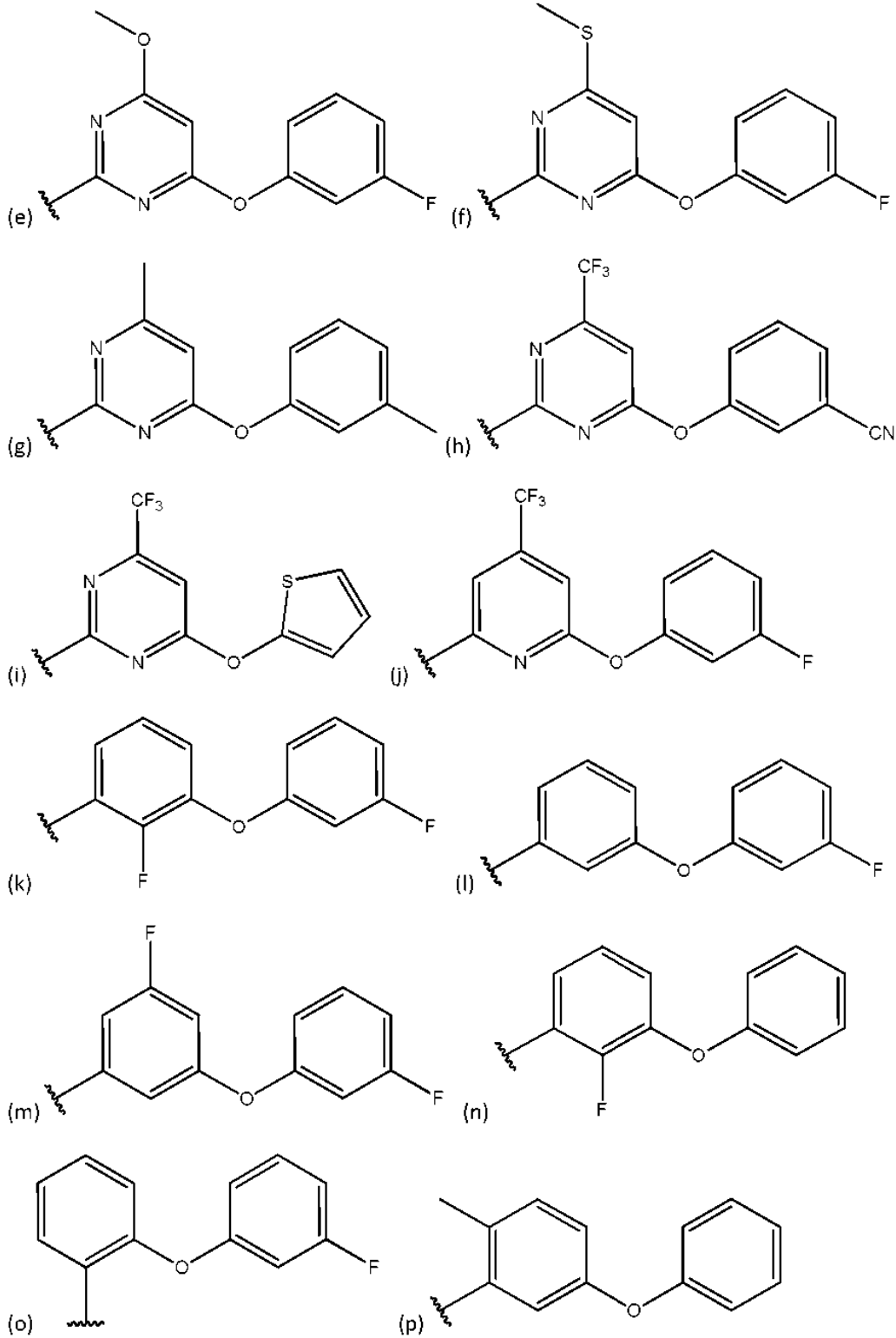
En un aspecto B se selecciona entre:

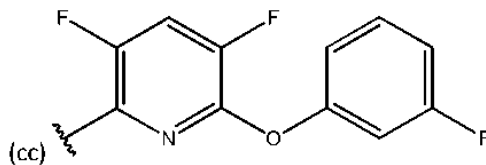
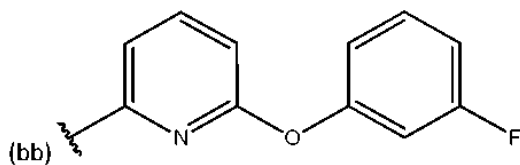
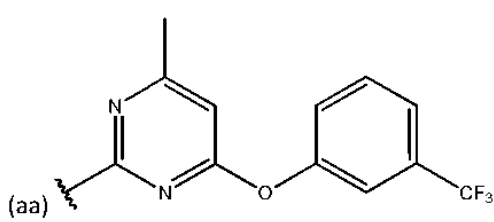
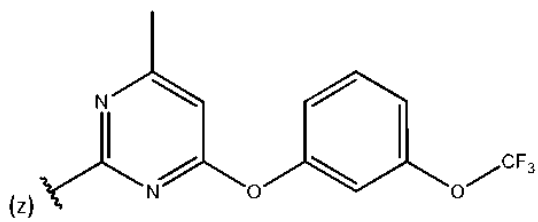
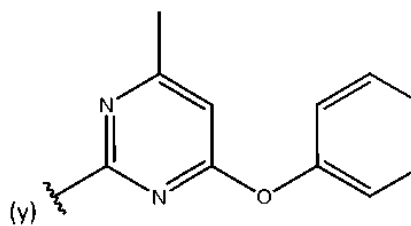
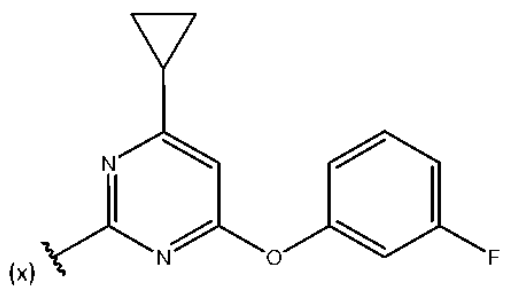
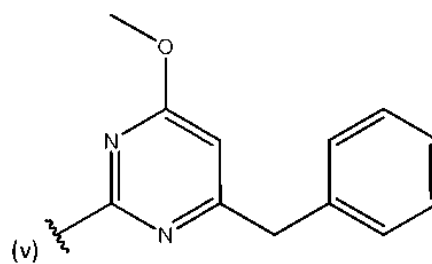
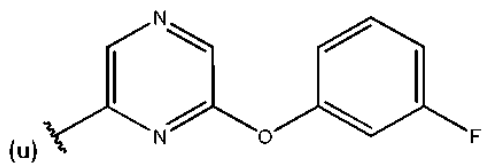
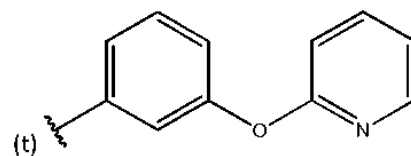
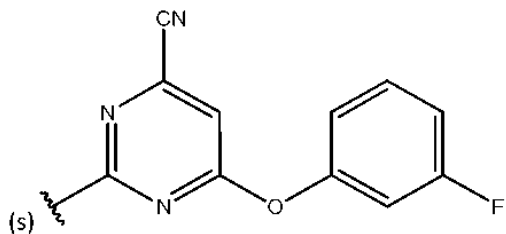
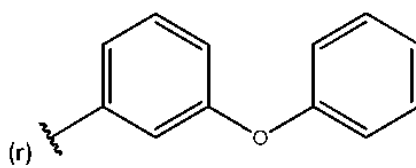
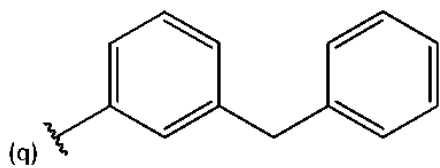


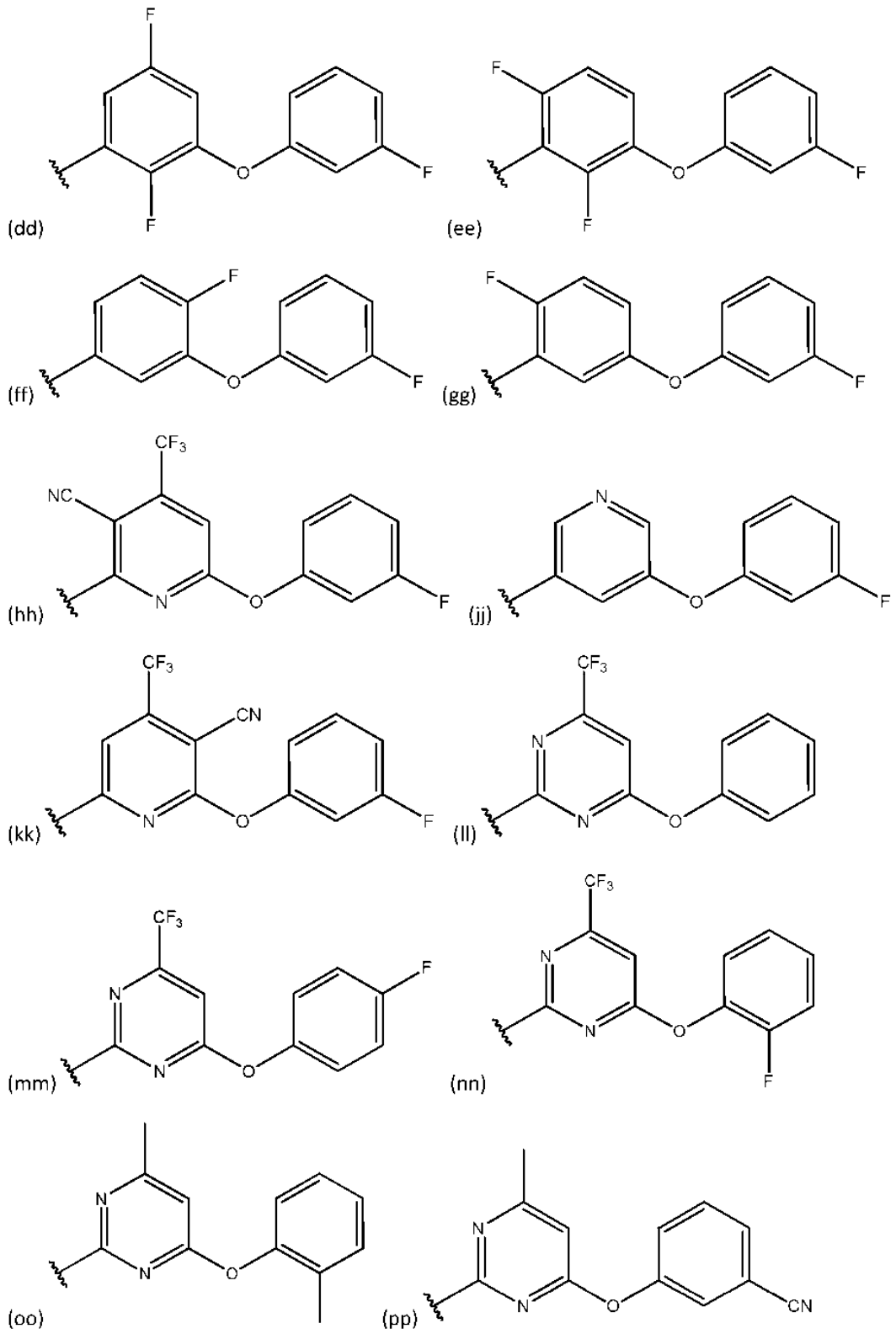


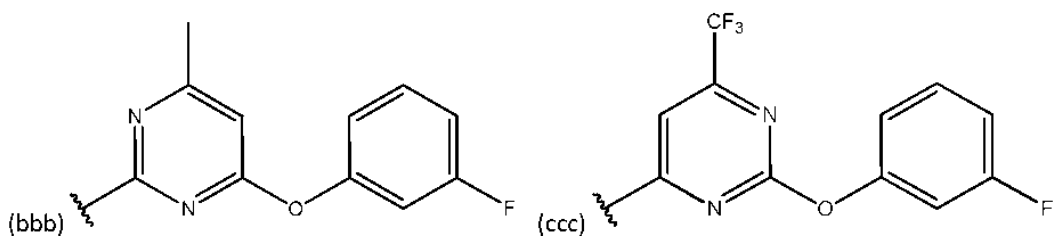
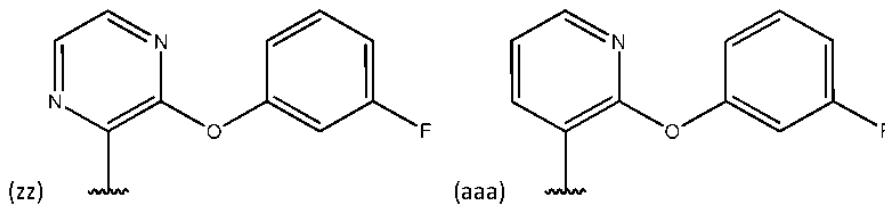
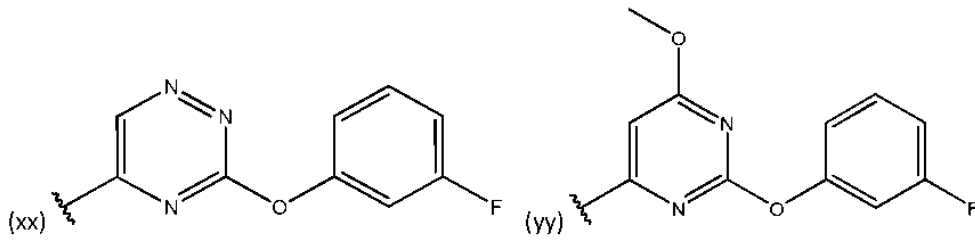
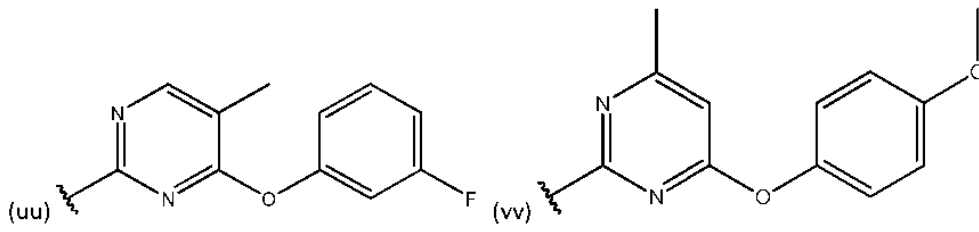
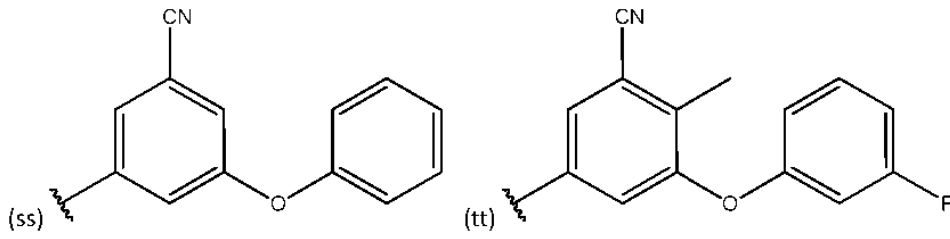
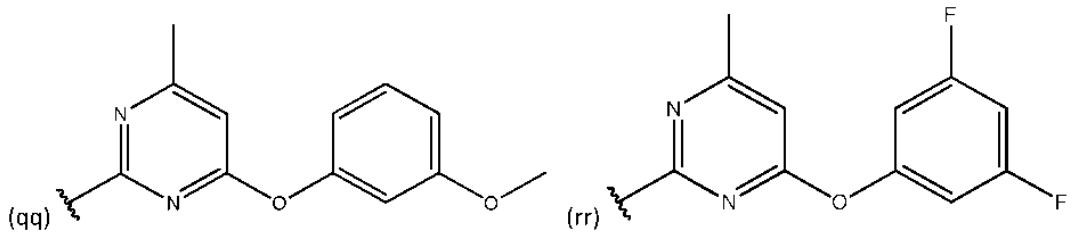
En un aspecto A-L-B se selecciona entre:

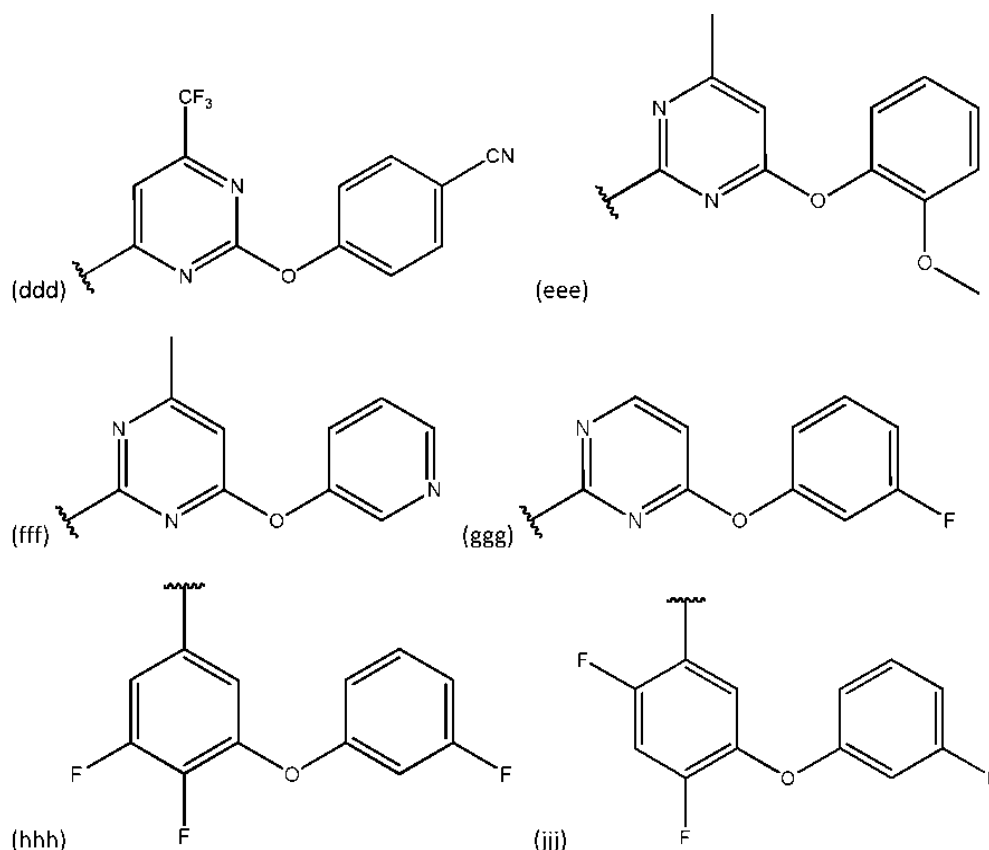












Preferentemente A-L-B se selecciona entre el grupo que consiste en (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (j), (k), (m), (n), (s), (x), (y), (dd), (ee), (ll), (nn), (pp), (ss), (bbb), (ggg), (hhh) y (jjj).

5 Más preferentemente A-L-B se selecciona entre el grupo que consiste en (a), (b), (c), (k), (n) y (dd).

En un aspecto, la invención comprende un compuesto de fórmula I seleccionado entre:

- 10 4-[(dimetilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol;
 4-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[[ciclopropil(metil)amino]metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol;
 4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 15 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[(*tert*-butilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 1-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)pirrolidin-2-ona;
 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 20 {4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanamina;
 4-(aminometil)-1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2-fluoro-3-fenoxifenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 25 4-(aminometil)-1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 {4-amino-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanol;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-metilpropanamida;
 2-ciclopropil-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 30 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-(propan-2-iloxi)acetamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)azetidín-3-carboxamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)benzamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 35 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)pirazin-2-carboxamida;

2-amino-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 (3S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 (3R)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 3-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il}metil)-2-metilpropanamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il}metil)azetidin-3-carboxamida;
 4-(3-fluorofenoxi)-2-{3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-6-(trifluorometil)pirimidina;
 6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la invención comprende un compuesto de fórmula I seleccionado entre:

4-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol;
 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[(*terc*-butilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 {4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanamina;
 4-(aminometil)-1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol; 4-(aminometil)-1-[2,5-difluoro-3-(3-
 fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-(2-fluoro-3-fenoxifenil)piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 {4-amino-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanol;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-metilpropanamida;
 2-ciclopropil-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-(propan-2-iloxi)acetamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)azetidin-3-carboxamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)benzamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)pirazin-2-carboxamida;
 2-amino-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 (3S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 (3R)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 3-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il}metil)azetidin-3-carboxamida;
 4-(3-fluorofenoxi)-2-{3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-6-(trifluorometil)pirimidina;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

45 Aplicaciones terapéuticas

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de los transportadores de dopamina. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de patologías en las uno de los factores que las causan es el exceso de actividad de un transportador de dopamina.

Los compuestos de la presente invención son preferentemente selectivos por los transportadores de dopamina frente a los transportadores de noradrenalina y serotonina. En el presente contexto, la palabra "selectivo" significa que el compuesto tiene un valor de CI50 que es al menos 10 veces más selectivo por el transportador de dopamina que por cada uno de los transportadores de noradrenalina y serotonina, preferentemente, al menos 20 veces, más preferentemente, al menos 30 veces, aún más preferentemente, 50 veces, lo más preferentemente, 100 veces o más por el transportador de dopamina que por cada uno de los transportadores de noradrenalina y serotonina.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección, enfermedad o trastorno que se mejora por la inhibición de un transportador de dopamina.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección, enfermedad o trastorno que se mejora por la inhibición de un transportador de dopamina.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se mejora por la inhibición de un transportador de dopamina que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I.

5 En un aspecto, la afección, enfermedad o trastorno que se mejora por la inhibición de un transportador de dopamina incluye disfunción sexual, trastornos afectivos, ansiedad, depresión, síndrome de Tourette, síndrome de Angelman, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), obesidad, dolor, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento, trastornos del SNC, trastornos del sueño, narcolepsia, 10 trastorno de conducta, abuso de sustancias (incluyendo abandono del tabaquismo), trastornos alimentarios, fatiga crónica y trastornos del control de impulsos.

En un aspecto particular, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona entre TDA, TDAH y trastorno de atracones compulsivos.

15 En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento a un "tratamiento" incluyen referencias a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa aquella cantidad de principio activo o agente farmacológico que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o ser humano que es buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Terapia de combinación

25 Cuando se emplea una terapia de combinación, los compuestos de la presente invención y dichos agentes de combinación pueden existir en la misma composición farmacológica o en composiciones farmacológicas diferentes y puede administrarse por separado, de manera secuencial o de manera simultánea.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de combinación con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastornos tales como depresión, depresión refractaria, depresión bipolar y depresión psicótica. Dicha combinación farmacéutica puede ser en forma de una forma de una forma farmacéutica unitaria o puede ser en forma de un paquete que comprende los al menos dos componentes activos por separado. En un aspecto adicional, la invención se refiere a dichas combinaciones farmacéuticas.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere, por lo tanto, a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una segunda sustancia activa, para su administración simultánea o secuencial.

40 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona entre:

un antidepresivo tricíclico (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina),
 45 antidepresivos tetracíclicos (amoxapina, maprotilina, mazindol, mianserina, mirtazapina, setiptilina), inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina),
 antagonistas e inhibidores de la recaptación de serotonina (etoperidona, nefazodona, trazodona), inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina (atomoxetina, reboxetina, viloxazina),
 50 inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, venlafaxina), inhibidor de monoamina oxidasa (isocarboxazida, fenzelina, selegilina, tranilcipromina, moclobemida, pirlindol), estabilizantes del estado de ánimo (litio, ácido valproico, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina) y/o antipsicóticos (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, iloperidona, zotepina, sertindol, lurasidona, aripiprazol, haloperidol, droperidol, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tioridazina, trifluoperazina, mesoridazina, periciazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, pimozida, ciamemazina, clorprotixeno, clopexitol, flupentixol, tiotixeno, zuclopentixol).

Además de tratar los síntomas primarios de la enfermedad o la fase de retraso terapéutico, pueden usarse 60 inhibidores de DAT de manera adjunta para tratar la sedación inducida por medicación, común en enfermedades, tales como depresión bipolar, así como disfunción sexual, que es un efecto secundario común del tratamiento con antidepresivos, en particular, SSRI.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de combinación con al menos un ingrediente 65 farmacéutico activo adicional para el tratamiento del abandono del tabaquismo y mitigar el síndrome de abstinencia de nicotina y el aumento de peso. Dicha combinación farmacéutica puede ser en forma de una forma de una forma

farmacéutica unitaria o puede ser en forma de un paquete que comprende los al menos dos componentes activos por separado. En un aspecto adicional, la invención se refiere a dichas combinaciones farmacéuticas.

5 En un aspecto adicional, la invención se refiere, por lo tanto, a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una segunda sustancia activa, para su administración simultánea o secuencial.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona entre:

10 terapias de reemplazo de nicotina (parches de nicotina, chicles de nicotina, pulverizadores de nicotina, comprimidos sublinguales de nicotina, pastillas para chupar de nicotina e inhaladores de nicotina), agonistas completos/parciales de la nicotina (nicotina, vareniclina, lobelina), antagonistas/agonistas inversos de opioides (naloxona, naltrexona, buprenorfina).

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de combinación con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional para el tratamiento del TDAH. Dicha combinación farmacéutica puede ser en forma de una forma de una forma farmacéutica unitaria o puede ser en forma de un paquete que comprende los al menos dos componentes activos por separado. En un aspecto adicional, la invención se refiere a dichas combinaciones farmacéuticas.

20 En un aspecto adicional, la invención se refiere, por lo tanto, a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una segunda sustancia activa, para su administración simultánea o secuencial.

25 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona entre: inhibidores de la recaptación de norepinefrina (atomoxetina, reboxetina, viloxazina), agonistas de alfa-adrenorreceptor (guanfacina, clonidina).

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de combinación con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional para el tratamiento de trastornos del movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson y el síndrome de las piernas inquietas. Dicha combinación farmacéutica puede ser en forma de una forma de una forma farmacéutica unitaria o puede ser en forma de un paquete que comprende los al menos dos componentes activos por separado. En un aspecto adicional, la invención se refiere a dichas combinaciones farmacéuticas.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere, por lo tanto, a una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y una segunda sustancia activa, para su administración simultánea o secuencial.

40 En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención en combinación con otro agente terapéutico, en donde el otro agente terapéutico se selecciona entre:

45 Un precursor de dopamina (L-dopa), un agente dopaminérgico (levodopa-carbidopa, levodopa-bencerasida), un agente dopaminérgico y anti-colinérgico (amantadina), un agente anti-colinérgico (trihexifenidilo, bntropina, etopropazina o prociclidina), un agonista de dopamina (apomorfina, bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida, pramipexol o ropinirol), un inhibidor de MAO-B (monoamina oxidasa B) (selegilina, rasagelina o deprenyl®), un inhibidor de COMT (catecol O-metiltransferasa) (tolcapona o entacapona).

Definiciones

50 "Alquilo" es como se ha definido anteriormente e incluye restos de hidrocarburo saturado incluyendo:

- grupos lineales de hasta 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o de hasta 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, C₁-metilo, C₂-etilo, C₃-propilo y C₄-n-butilo.
- 55 - grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆) o de hasta 4 átomos de carbono (C₃-C₄). Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, C₃-iso-propilo, C₄-sec-butilo, C₄-isobutilo, C₄-terc-butilo y C₅-neo-pentilo, cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

60 "Cicloalquilo" es como se ha definido anteriormente e incluye hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 7 átomos de carbono o de 3 a 6 átomos de carbono o de 3 a 5 átomos de carbono o de 3 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El cicloalquilo está opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

65 "Alquilenio" es un radical alquilo de cadena lineal C₁₋₃ bivalente, tal como -(CH₂)-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- o un radical alquilo ramificado C₃₋₄ bivalente tal como -CH(CH₃)CH-, CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-. El alquilenio está opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

"Alcoxi" es como se ha definido anteriormente e incluye restos de hidrocarburo ligados a O incluyendo:

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o de entre 1 y 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, C₁-metoxi, C₂-etoxi, C₃-n-propoxi y C₄-n-butoxi.
- 5 - grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, C₃-iso-propoxi y C₄-sec-butoxi y *terc*-butoxi.

cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

- 10 "Heteroarilo" es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo (opcionalmente sustituido como se indica anteriormente). Preferentemente el heteroarilo se selecciona entre piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y 1,2,4-triazinilo opcionalmente sustituido como se indica anteriormente. A menos que se indique otra cosa pirimidinilo se refiere a 1,3-pirimidinilo. A
- 15 menos que se indique otra cosa (por ejemplo, mediante una fórmula química), cuando A es pirimidinilo, este está unido a la cadena principal heterocíclica en la posición 2. A menos que se indique otra cosa, cuando B es pirimidinilo, este está unido a L en la posición 2.

- 20 "Heterociclilo" es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos heterociclilo adecuados incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolilo, morfolina, tiomorfolin pirazolidinilo, piperidinilo y piperazinilo (opcionalmente sustituido como se indica anteriormente).

El término "ligado a O", tal como en "resto de hidrocarburo ligado a O", significa que el resto de hidrocarburo se une al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

- 25 En grupos tales como -CN y -CH₂CH(CH₃)-, "-" indica el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

- "Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal tolerable fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) donde un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio o sales con aminas orgánicas, tal como, dietilamina, *N*-metil-glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) donde un
- 30 compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable que pueden formarse incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftalenodisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, canforatos, xinafoatos, *p*-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbato, oleatos, bisulfatos y similares.

- 40 También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio.

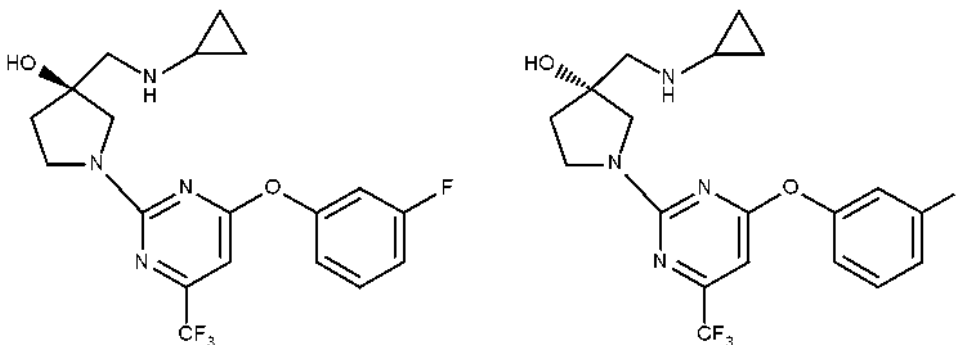
Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 45 "Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Se describen grupos adecuados para formar profármacos en "The Practice of Medicinal Chemistry", 2^a ed., págs. 561-585 (2003) y en F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, 379.

- 50 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua.

- 55 Los compuestos de la invención pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, conformacionales y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitación, formas *cis*- y *trans*, formas *E*- y *Z*-, formas *R*-, *S*- y *meso*-, formas ceto y enol y confórmeros. A menos que se indique otra cosa, una referencia a un compuesto particular incluye todas estas formas isoméricas, incluyendo las racémicas y otras mezclas de los mismos. Donde sea apropiado, dichos isómeros pueden separarse de sus mezclas mediante la aplicación o
- 60 adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas o técnicas de recristalización). Donde sea apropiado, dichos isómeros pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

- 65 Un ejemplo de un compuesto de la invención que muestra isomerismo óptico es 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol. Por lo tanto la presente invención abarca las formas enantioméricas de este compuesto, como se ilustra a continuación.



5 Preferentemente, donde el compuesto está presente en forma de un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 80 %, más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 90 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 95 %, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 98 %, lo más preferentemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 99 %. De manera similar, donde el compuesto está presente en forma de un diastereómero, el diastereómero está
10 presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 80 %, más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 90 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 95 %, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 98 %, lo más preferentemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 99 %.

15 Métodos generales

Han de evaluarse las propiedades biofarmacéuticas de los compuestos de fórmula I, tales como la solubilidad y la estabilidad en solución (frente al pH), la permeabilidad, etc., para seleccionar la forma farmacéutica y la vía de
20 administración más adecuada para el tratamiento de la indicación propuesta. Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o en forma de cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto de los compuestos de la invención que pueda
25 conferir una característica funcional (es decir, control de la velocidad de liberación del fármaco) y/o no funcional (es decir, adyuvante del procesado o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente en la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

30 Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico pueden administrarse en forma de un sólido o un líquido, tal como un comprimido, cápsula o solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente al torrente sanguíneo, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

45 Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas u oleosas. En caso de que la solución sea acuosa, pueden emplearse excipientes tales como azúcares (incluyendo, pero sin limitación, glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada en forma de una solución estéril no acuosa o en una forma seca para su uso junto con un vehículo adecuado, tal como agua apirógena estéril.

50 Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes procedentes de polímeros degradables, tales como poliésteres (es decir, ácido poliláctico, polilactida, polilactida-co-glicólido, policaprolactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhídridos. Estas formulaciones pueden administrarse mediante incisión quirúrgica en el tejido

subcutáneo, el tejido muscular o directamente en órganos específicos.

Puede lograrse fácilmente la preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la materia.

5 Puede aumentarse la solubilidad de los compuestos de fórmula I usados en la preparación de soluciones parenterales mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes mejoradores de la solubilidad, tales como tensioactivos, estructuras micelares y ciclodextrinas.

10 En un aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de tal forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o administración bucal, lingual o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente a través de la boca.

15 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semisólidos y líquidos (incluyendo múltiples fases o sistemas dispersados), tales como comprimidos; cápsulas duras o blandas que contienen multi o nanopartículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquido); chicles; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; pulverizaciones; y parches bucales/mucoadhesivos.

20 Las formulaciones adecuadas para administración oral también pueden diseñarse para suministrar los compuestos de la invención de un modo de liberación inmediata o de un modo de liberación sostenida, en donde el perfil de liberación puede ser retardado, pulsátil, controlado, sostenido o retardado y sostenido o modificado de tal forma que optimiza la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Se conocen en la técnica medios para suministrar compuestos de un modo que mantiene la velocidad e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichos compuestos para controlar su liberación.

25 Algunos ejemplos de polímeros para mantener la velocidad incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden usarse para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Algunos ejemplos de polímeros para mantener la velocidad incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma de xantano, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

30 Las formulaciones líquidas (incluyendo múltiples fases y sistemas dispersos) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden presentarse en forma de cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un transportador, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. También pueden prepararse formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de una bolsita.

35 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas farmacéuticas de rápida disolución y rápida disgregación, tales como aquellas descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

40 La formulación de comprimidos se describe en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

45 Para su administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención se encuentra normalmente en el intervalo entre 0,01 mg y 1000 mg o entre 0,1 mg y 250 mg o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración.

50 Puede administrarse la dosis diaria total en una sola dosis o en dosis dividida y puede, según el criterio del médico, desviarse respecto del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosis se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso se desvíe de este intervalo, tales como niños y ancianos.

55 Métodos sintéticos

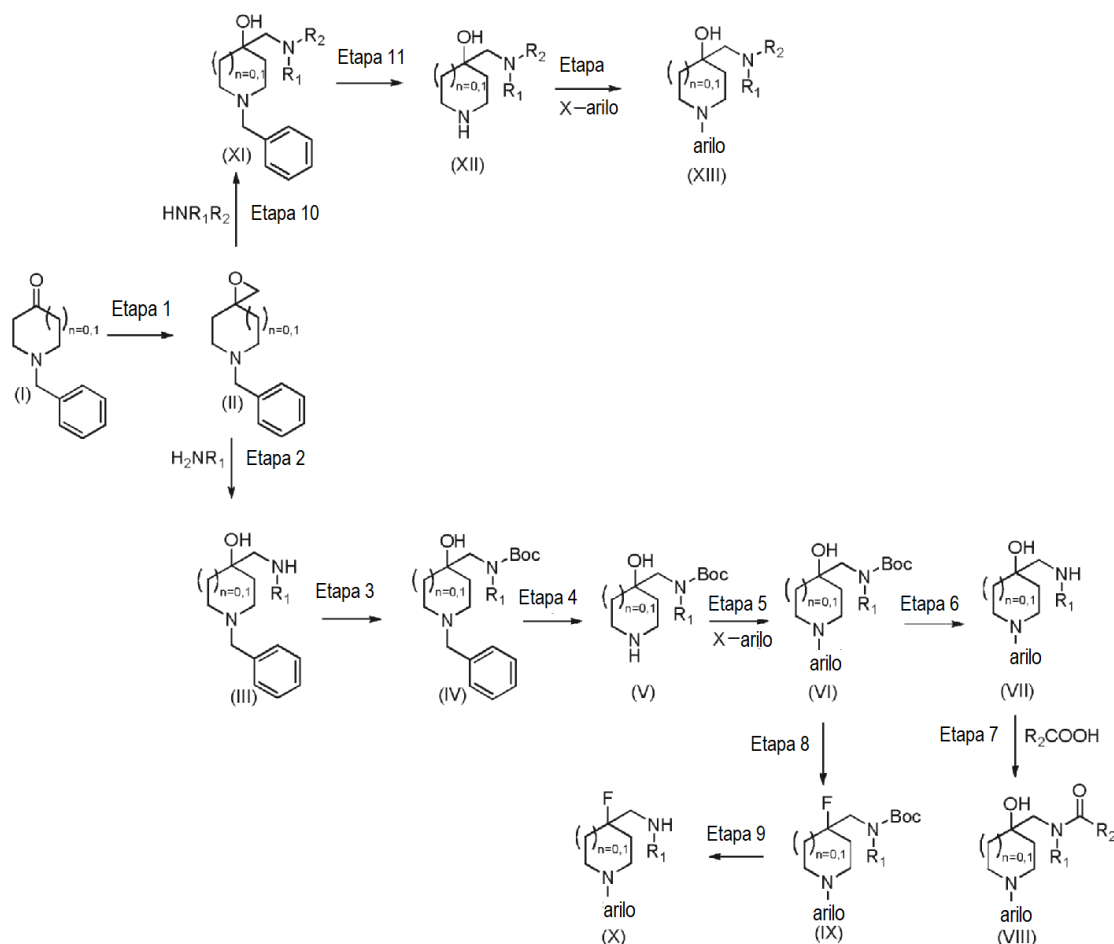
60 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los ejemplos específicos proporcionados en el presente documento a continuación. Además, utilizando los procedimientos descritos en el presente documento, un experto habitual en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que entran dentro del alcance de la presente invención reivindicada en el presente documento. Sin embargo, no debe interpretarse que los compuestos ilustrados en los ejemplos forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos además ilustran detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán rápidamente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como las descritas previamente en el presente documento con anterioridad.

- 5 Puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los intermedios usados en la preparación de compuestos de la invención para evitar su participación indeseada en una reacción que conduce a la formación de los compuestos. Se podrían usar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4ª edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común adecuado para su uso en el presente documento es *tert*-butoxicarbonilo (Boc), el cual se elimina fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como
- 10 ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Como alternativa el grupo protector de amino puede ser un grupo benciloxicarbonilo (Z) que puede eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno o un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) que puede eliminarse mediante soluciones de aminas orgánicas secundarias tales como dietilamina o piperidina en un disolvente orgánico. Los grupos carboxilo normalmente se protegen en forma de ésteres tales como metilo, etilo, bencilo o *tert*-butilo que pueden eliminarse mediante hidrólisis en presencia de bases tales como hidróxido de litio o sodio. Los grupos protectores de bencilo también pueden eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno mientras que los grupos *tert*-butilo pueden eliminarse mediante ácido trifluoroacético. Como alternativa un grupo protector de éster de tricloroetilo se elimina con cinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común, adecuado para su uso en el presente documento, es un éter metílico, las
- 15 condiciones de desprotección comprenden calentamiento a reflujo en HBr acuoso al 48 % durante 1-24 horas o por agitación con tribromuro de boro en diclorometano durante 1-24 horas. Como alternativa donde un grupo hidroxilo está protegido en forma de un éter de bencilo, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.
- 25 Los compuestos de acuerdo con la fórmula general I pueden prepararse usando métodos sintéticos convencionales, por ejemplo, pero sin limitación, las rutas descritas en los siguientes esquemas.

i) Síntesis de sistemas heterocíclicos

30 Esquema A



Etapa 1

5 Puede obtenerse el compuesto de fórmula II mediante epoxidación de Corey-Chaykovsky del compuesto I (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich) usando yoduro de trimetilsulfoxonio y una base inorgánica, por ejemplo NaH, llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado, tal como DMSO, a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente de 1 a aproximadamente 2 horas en completarse.

Etapa 2

10 El compuesto de fórmula III puede obtenerse mediante apertura de epóxido del compuesto II usando aminas primarias, tales como metilamina, llevando a cabo la reacción en una mezcla de MeOH/agua, a temperatura ambiente. La reacción tarda de aproximadamente 1 a aproximadamente 16 horas en completarse.

Etapa 3

15 El compuesto de fórmula IV puede obtenerse mediante protección con N del compuesto III en condiciones estándar de la bibliografía tales como por reacción con dicarbonato de di-*terc*-butilo, con o sin presencia de una base adecuada tal como trietilamina, llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente de 1 a aproximadamente 16 horas en completarse.

Etapa 4

25 El compuesto de fórmula V puede obtenerse a partir del compuesto IV eliminando el grupo bencilo por hidrogenólisis, por ejemplo usando formiato amónico y paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol con calentamiento a reflujo. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

Etapa 5

30 El compuesto VI puede obtenerse a partir del compuesto V por sustitución SnAr con el haluro de arilo apropiado en un disolvente aprótico adecuado, por ejemplo DMSO, en presencia de una base inorgánica, tal como K₂CO₃. La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 °C y tarda aproximadamente de 1 a aproximadamente 12 horas. Como alternativa, el compuesto VI puede obtenerse mediante reacción de Buchwald con el haluro de arilo apropiado en presencia de un catalizador de metal de transición
35 adecuado, por ejemplo Pd₂(dba)₃, un ligando adecuado tal como DavePhos, una base adecuada, tal como K₃PO₄ y similares, en un disolvente adecuado, por ejemplo, DME. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 110 °C y tarda aproximadamente 12 horas.

Etapa 6

40 El compuesto VII puede obtenerse a partir del compuesto VI eliminando el grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo TFA en solución de diclorometano, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

45

Etapa 7

50 El compuesto VIII puede obtenerse a partir del compuesto VII por acoplamiento con el ácido carboxílico apropiado (tal como ácido isobutírico) en presencia de agentes de acoplamiento tales como EDC HCl y HOBt y una base orgánica, por ejemplo TEA. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado tal como diclorometano, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 12 horas.

Etapa 8

55 El compuesto IX puede obtenerse tratando el compuesto VI con un agente fluorado, tal como Deoxofluor®, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, normalmente a 0 °C. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

Etapa 9

60 El compuesto IX puede obtenerse a partir del compuesto X eliminando el grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo TFA en solución de diclorometano, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

Etapa 10

65 El compuesto de fórmula XI puede obtenerse mediante apertura de epóxido del compuesto II usando aminas

secundarias, tales como pirrolidina, llevando a cabo la reacción en una mezcla de MeOH/agua, a temperatura ambiente. La reacción tarda de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas en completarse.

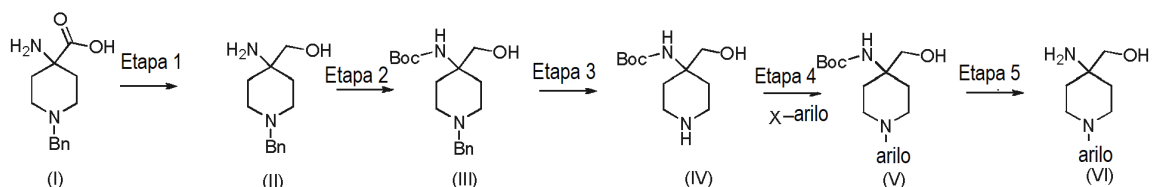
Etapa 11

5 El compuesto de fórmula XII puede obtenerse a partir del compuesto X eliminando el grupo bencilo por hidrogenólisis, por ejemplo usando formiato amónico y paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol con calentamiento a reflujo. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

10 Etapa 12

El compuesto XIII puede obtenerse a partir del compuesto XII por sustitución SnAr con el haluro de arilo apropiado en un disolvente aprótico adecuado, por ejemplo DMSO, en presencia de una base inorgánica, tal como K₂CO₃. La reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 100 °C y tarda aproximadamente de 1 a aproximadamente 12 horas.

Esquema B



20

Etapa 1

El compuesto de fórmula II puede obtenerse por reducción del compuesto I (disponible en el mercado de Activate Scientific) usando un agente reductor adecuado, por ejemplo LiAlH₄, llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado, tal como THF con calentamiento a reflujo. La reacción tarda aproximadamente 2 horas en completarse.

25

Etapa 2

El compuesto de fórmula III puede obtenerse mediante protección con N del compuesto II en condiciones estándar de la bibliografía tal como por reacción con dicarbonato de di-*tert*-butilo, con presencia de una base adecuada tal como trietilamina, llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado, por ejemplo DCM, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente 2 horas en completarse.

30

Etapa 3

35

El compuesto de fórmula IV puede obtenerse a partir del compuesto III eliminando el grupo bencilo por hidrogenólisis, por ejemplo usando formiato amónico y paladio sobre carbono, en un disolvente adecuado tal como metanol con calentamiento a reflujo. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

40 Etapa 4

El compuesto V puede obtenerse a partir del compuesto IV por sustitución SnAr con el haluro de arilo apropiado en un disolvente aprótico adecuado, por ejemplo DMSO, en presencia de una base inorgánica, tal como K₂CO₃. La reacción se lleva a cabo en una temperatura de aproximadamente 60 °C y tarda aproximadamente 1 hora.

45

Etapa 5

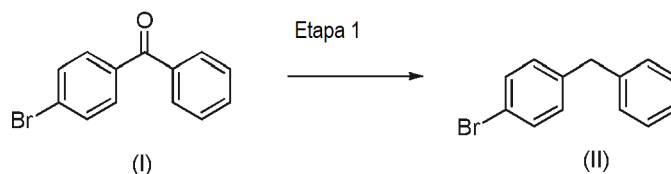
El compuesto VI puede obtenerse a partir del compuesto V eliminando el grupo Boc en condiciones ácidas, por ejemplo TFA en solución de diclorometano, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

50

ii) Síntesis de sistemas A-L-B

Esquema 1

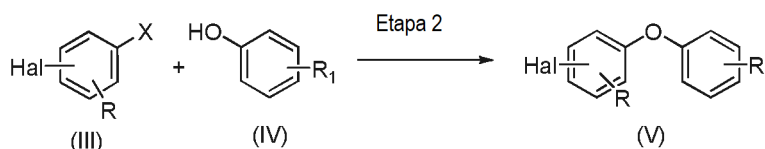
55



Etapa 1

5 El compuesto de fórmula II puede obtenerse mediante reducción del compuesto 1, (3-bromofenil)(fenil)metanona, (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich) con un sistema de reducción adecuado, tal como NaBH₄ en presencia de TFA, llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente 12 horas en completarse.

10 **Esquema 2**

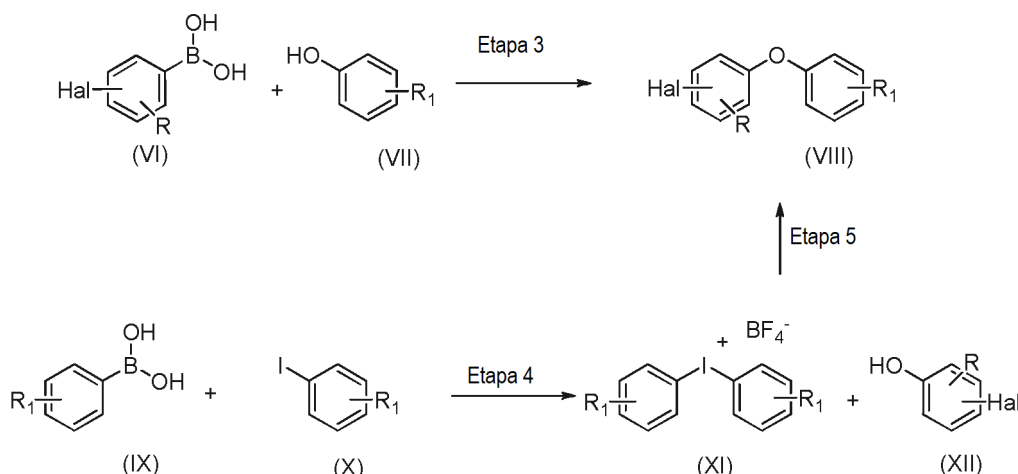


Etapa 2

15 El compuesto V puede obtenerse por condensación de Ullmann entre los compuestos III, el dihalógeno de benceno deseado, tal como 1,2-dibromo-4,5-difluorobenceno y el compuesto IV, el fenol apropiado, tal como 3-fluorofenol, (ambos disponibles en el mercado de Alfa-Aesar y Sigma-Aldrich respectivamente) en presencia de un catalizador adecuado, tal como Cu y una base adecuada, por ejemplo KOH, normalmente a temperatura elevada, de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 °C. La reacción tarda aproximadamente 14 horas en completarse. Como alternativa, puede obtenerse el compuesto V mediante reacción SnAr entre los compuestos III y IV en presencia de una base inorgánica, tal como K₂CO₃, un disolvente adecuado, por ejemplo DMSO, a una temperatura de entre 25 °C y aproximadamente 160 °C, la reacción tarda de aproximadamente 20 a alrededor de 12 horas en completarse.

25

Esquema 3



30 **Etapa 3**

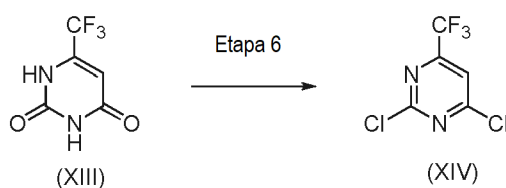
35 El compuesto de fórmula VIII puede obtenerse mediante acoplamiento de Chan-Lam entre el compuesto VI, el ácido borónico deseado, tal como ácido fenilborónico y el compuesto VII, el fenol apropiado, por ejemplo 3-bromo-2-fluorofenol (ambos disponibles en el mercado de Sigma-Aldrich y Zentek respectivamente), en presencia de un catalizador adecuado, tal como Cu(OAc)₂, una base adecuada, por ejemplo trietilamina, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda aproximadamente 16 horas en completarse.

Etapa 4

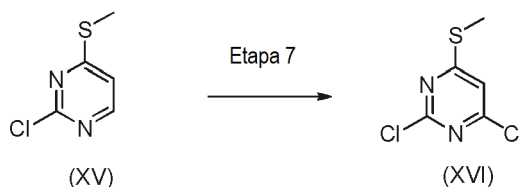
El compuesto XI puede obtenerse por reacción entre el compuesto IX, el ácido borónico deseado, por ejemplo ácido fenilborónico y el compuesto X, el yoduro de benceno apropiado, tal como yodobenceno, (ambos disponibles en el mercado de Sigma-Aldrich), en presencia de un oxidante adecuado, tal como *m*-CPBA y $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, llevando a cabo la reacción en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente y tarda aproximadamente 45 minutos en completarse.

Etapa 5

El compuesto VIII puede obtenerse a partir del compuesto XI por reacción con el compuesto XII, un fenol adecuado tal como 3-fluorofenol, en presencia de una base adecuada, tal como *t*BuOK, en un disolvente adecuado, normalmente THF, a una temperatura de entre 0 °C y 40 °C. La reacción tarda aproximadamente 1 hora.

Esquema 4**Etapa 6**

El compuesto XIV puede obtenerse por cloración del compuesto XIII disponible en el mercado (de Sigma-Aldrich), 6-(trifluorometil)uracilo, mediante tratamiento con un agente de cloración adecuado, tal como SOCl_2 en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, llevando a cabo la reacción normalmente a 80 °C durante aproximadamente 4 horas.

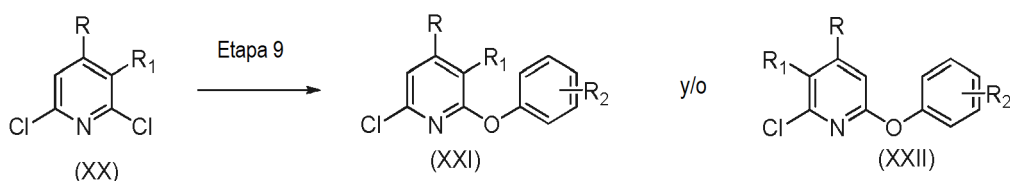
Esquema 5**Etapa 7**

El compuesto de fórmula XVI puede obtenerse por cloración del compuesto XV, 2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich), con *N*-clorosuccinimida en presencia de solución del complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio y cloruro litio en THF/Tolueno, en un disolvente adecuado, disolventes tales como THF, normalmente a temperatura ambiente. La reacción tarda 4 horas en completarse.

Esquema 6**Etapa 8**

Los compuestos de estructura XVIII y XIX pueden obtenerse mediante reacción $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ entre el compuesto XVII, por ejemplo 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich) o preparado *ad hoc* y una pareja adecuada, tal como 3-fluorofenol (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich), la reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como DMSO, en presencia de una base adecuada, tal como K_2CO_3 , a una temperatura de entre 25 °C y 110 °C. La reacción tarda de aproximadamente 20 min a aproximadamente 12 horas en completarse.

Esquema 7

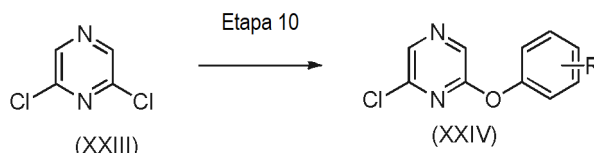


5 Etapa 9

Los compuestos de estructura XXI y XXII pueden obtenerse mediante reacción SnAr entre el compuesto XX, por ejemplo 2,6-dicloropiridina (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich) y un fenol adecuado, tal como 3-fluorofenol (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich). La reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como DMSO, en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, a una temperatura de entre 25 °C y 103 °C. La reacción tarda de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas en completarse.

10

Esquema 8



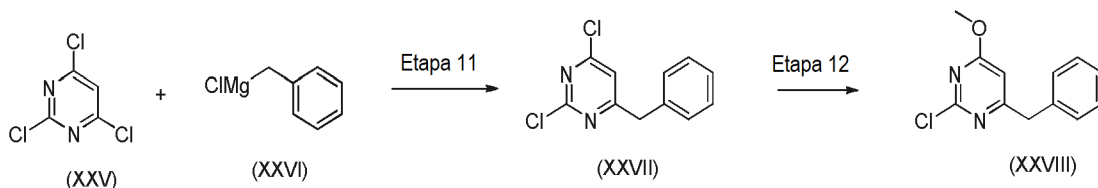
15

Etapa 10

El compuesto de estructura XXIV puede obtenerse mediante reacción SnAr entre el compuesto XXIII, disponible en el mercado de Sigma-Aldrich y un fenol adecuado, tal como 3-fluorofenol (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich), la reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como DMF, en presencia de una base adecuada, tal como tBuOK, a una temperatura de aproximadamente 90 °C. La reacción tarda aproximadamente 2 horas en completarse.

20

25 Esquema 9



30

Etapa 11

El compuesto XXVII puede obtenerse mediante reacción entre el compuesto XXV, 2,4,6-tricloropiridina (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich) y un reactivo Grignard XXVI, tal como cloruro de bencilmagnesio, (ambos disponibles en el mercado de Sigma-Aldrich). La reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre -78 °C y 20 °C y tarda aproximadamente 3 horas en completarse.

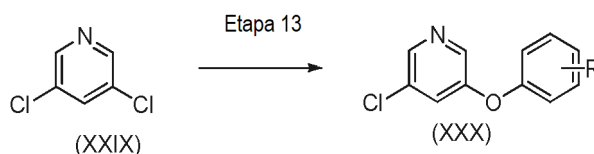
35

Etapa 12

El compuesto XXVIII puede obtenerse mediante tratamiento del compuesto XXVII con MeONa, recién obtenido *in situ* añadiendo NaH en MeOH. La reacción se lleva a cabo en MeOH, normalmente a temperatura ambiente y tarda aproximadamente 1 hora en completarse.

40

Esquema 10



Etapa 13

- 5 El compuesto de estructura XXX puede obtenerse mediante reacción SnAr entre el compuesto XXIX, disponible en el mercado de Sigma-Aldrich y un fenol adecuado, tal como 3-fluorofenol (disponible en el mercado de Sigma-Aldrich), la reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente aprótico, tal como DMF, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de cesio, a una temperatura de alrededor de 80 °C. La reacción tarda aproximadamente 48 horas en completarse.

10

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

- 15 En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida, por lo general se proporciona una referencia numérica a una preparación o ejemplo. Esta se proporciona simplemente para ayudar al experto en química. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

- 20 Donde se hace referencia al uso de un procedimiento "similar o análogo", como apreciarán los expertos en la materia, dicho procedimiento puede incluir variaciones menores, por ejemplo temperatura de reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones de preparación o condiciones de purificación por cromatografía. Todas las temperaturas se indican en °C.

- 25 Por lo general, los espectros de la resonancia magnética de protones (RMN) pueden registrarse bien en instrumentos Varian a 400 o 500 MHz o bien en un instrumento Bruker a 400 MHz.

- 30 Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). En el presente documento los desplazamientos químicos se informan en ppm (δ) a partir de Me₄Si, usado como patrón interno, y normalmente se denominan singletes (s), singletes anchos (s a), dobletes (d), dobletes de dobletes (dd), dobletes de dobletes de dobletes (ddd), dobletes de tripletes (dt), tripletes (t), tripletes de dobletes (td), cuadrupletes (q) o multipletes (m).

La CLEM puede registrarse en las condiciones siguientes:

- 35 trazas cromatográficas por DAD, se pueden tomar cromatogramas de masas y espectros de masas en un sistema UPLC / PDA / MS Acquity™ acoplado con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass ZQ™ o Waters SQD operado en modo de ionización de ES positiva y/o negativa. Los métodos QC usados fueron dos, uno realizado en condiciones de pH bajo y otro realizado en condiciones de pH alto. Los detalles del método realizado en condiciones de pH bajo fueron: columna, Acquity BEH C₁₈, 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm o Acquity CSH C₁₈, 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm, la temperatura de la columna fue de 40 °C; el disolvente A de la fase móvil fue agua milliQ + HCOOH al 0,1 %, el disolvente B de la fase móvil MeCN + HCOOH al 0,1 %. El caudal fue de 1 ml/min. La tabla de gradiente fue t= 0 min 97 % de A - 3 % de B, t= 1,5 min 0,1 % de A - 99,9 % de B, t= 1,9 min 0,1 % de A - 99,9 % de B y t= 2 min 97 % de A - 3 % de B. El intervalo de detección de UV fue de 210 - 350 nm y el intervalo de ES⁺/ES⁻ fue de 100 - 1000 amu. Los detalles del método realizado en condiciones de pH alto fueron las mismas que las enumeradas anteriormente para el método de pH bajo excepto por: columna Acquity BEH C₁₈, 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm; el disolvente A de la fase móvil fue 10 mM de solución acuosa de NH₄HCO₃ ajustada a pH= 10 con amoníaco, disolvente B de la fase móvil MeCN.

- 50 Se realizaron autopurificaciones semipreparativas dirigidas por masa (MDAP) usando sistemas Waters Fractionlynx™ operados en condiciones cromatográficas de pH alto o bajo. Las fases estacionarias usadas fueron, XTerra C₁₈, XBridge C₁₈, Sunfire C₁₈, XSelect C₁₈, Gemini AXIA C₁₈. La altura de las columnas fue de 5, 10 o 15 cm, mientras que el diámetro interno fue de 19, 21 o 30 mm. El tamaño de partícula de las fases estacionarias era de 5 o 10 μ m. Las purificaciones se realizaron usando condiciones cromatográficas de pH bajo o pH alto. La composición del disolvente de la fase móvil era la misma usada para el análisis QC. Las combinaciones de las fases estacionaria/móvil usadas fueron: XTerra, XBridge, Sunfire, XSelect - fases móviles de pH bajo y XTerra, XBridge, Gemini AXIA - fases móviles de pH alto. Todas las purificaciones se realizaron manteniendo la columna a temperatura ambiente. El caudal usado fue de 17 o 20 ml/min para las columnas con un diámetro interno de 19 o 21 mm y 40 o 43 ml/min para las columnas con un diámetro interno de 30 mm. El desencadenante para la recolección de especies diana fue la presencia del valor diana de la relación m/z en la señal de la EM por TIC. El programa del gradiente se personalizó según el comportamiento del Tr de las especies diana.

60

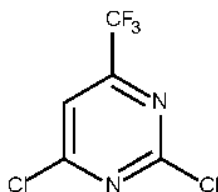
La purificación se realizó también usando sistemas de cromatografía ultrarrápida Biotage® Isolera o Biotage® SP1,

estos instrumentos funcionaron con cartuchos Biotage® KP-SIL y cartuchos Biotage® KP-NH.

A menos que se indique otra cosa, por lo general, todas las reacciones se realizaron en atmósfera inerte (por ejemplo en atmósfera de nitrógeno).

- 5 En el texto se usan las siguientes abreviaturas: EtOAc, AcOEt, EA = acetato de etilo, Et₂O = éter dietílico, MeOH = metanol; THF = tetrahidrofurano, Tlc se refiere a cromatografía de capa fina sobre placas de sílice y secada se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio anhidro, t.a. (TA) se refiere a temperatura ambiente, DMSO = dimetilsulfóxido; DMF = *N,N*-dimetilformamida, DCM = diclorometano, EtOH = etanol, DCE = dicloroetano, DME = 1,2-dimetoxietano, Cy, cHex = ciclohexano, TEA = trietilamina, DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina, Boc₂O = dicarbonato de di-*tert*-butilo; TFA = ácido trifluoroacético, Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), EDC HCl = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, HOBt = 1-hidroxibenzotriazol hidrato, Cartucho SCX = cartucho de intercambio catiónico fuerte.

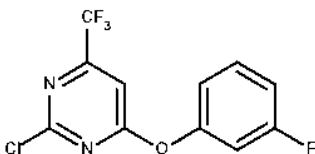
15 **Preparación 1: 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (P1)**



- 20 Una mezcla de 6-(trifluorometil)uracilo (3 g, 16,66 mmol), SOCl₂ (8 ml) y DMF (1 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h, después se enfrió a 0 °C. Se añadieron hexano y hielo picado a la mezcla resultante, seguido de adición cuidadosa de NaHCO₃ hasta que el CO₂ dejó de evolucionar. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró cuidadosamente a presión reducida con un baño a temperatura inferior a 35 °C, dando 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (**P1**, 3,2 g, rendimiento = 88 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido usado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 **RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*):** δ ppm 7,67 (s, 1H)

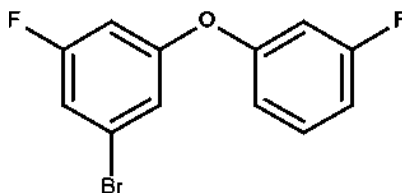
Preparación 2: 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (P2)



- 30 Una mezcla de 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (**P1**, 2 g, 9,2 mmol), 3-fluorofenol (0,75 ml, 8,2 mmol) y K₂CO₃ (1,66 g, 12 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 60 °C durante 20 min. Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se evaporó; el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 9/1) proporcionando 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 2,26 g, rendimiento = 94 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

35 **RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*):** δ ppm 7,47 (td, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,03-6,93 (m, 2H)

Preparación 3: 1-bromo-3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)benzene (P3)



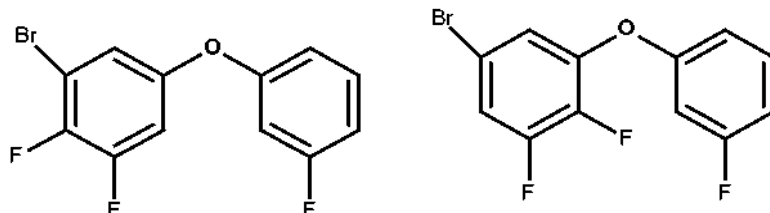
- 40 Se agitaron 3-fluorofenol (0,178 ml, 1,97 mmol) y KOH (110 mg, 1,97 mmol) a 50 °C durante 30 min antes de la adición de 1,3-dibromo-5-fluorobenceno (500 mg, 1,97 mmol) y Cu en polvo (125 mg, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 ° durante 2 h y después a 100 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy), dando 1-bromo-3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)benzene (**P3**, 834 mg, rendimiento = 22 %) en forma de un aceite.

45 **RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*):** δ ppm 7,41-7,33 (m, 1H), 7,05 (dt, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,93 (td, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,79

(dt, 1H), 6,70 (dt, 1H)

Preparación 4: mezcla de 1-bromo-2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)benzoceno y 5-bromo-1,2-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)benzoceno (P4)

5



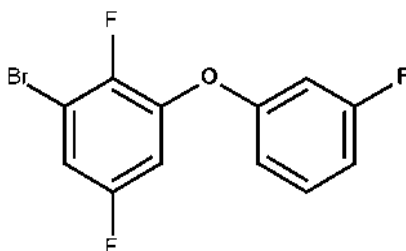
10

Se agitaron 3-fluorofenol (0,117 ml, 1,29 mmol) y KOH (73 mg, 1,29 mmol) a 50 °C durante 30 min antes de la adición de 1,5-dibromo-2,3-difluorobenceno (350 mg, 1,29 mmol) y Cu en polvo (82 mg, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 2 h y después a 100 °C durante una noche. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy) dando una mezcla ~1:1 de 1-bromo-2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)benzoceno y 5-bromo-1,2-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)benzoceno (**P4**, 68 mg, rendimiento = 17 %) en forma de un aceite.

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,35 (c, 2 H), 7,16 - 7,23 (m, 1 H), 6,97 - 7,04 (m, 2 H), 6,87 - 6,95 (m, 2 H), 6,84 - 6,87 (m, 1 H), 6,79 - 6,84 (m, 2 H), 6,76 (ddt, 2 H).

15

Preparación 5: 1-bromo-2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)benzoceno (P5)



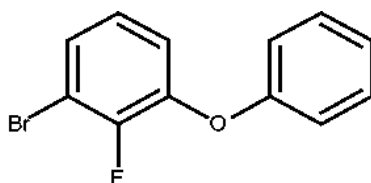
20

Se agitaron 3-fluorofenol (0,099 ml, 1,1 mmol) y KOH (62 mg, 1,1 mmol) a 50 °C durante 30 min antes de la adición de 1,3-dibromo-2,5-difluorobenceno (300 mg, 1,1 mmol) y Cu en polvo (70 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy), dando 1-bromo-2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)benzoceno (**P5**, 61 mg, rendimiento = 18 %) en forma de un aceite.

RMN ¹H (METANOL-*d*₄): δ ppm 7,49-7,38 (m, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 2H)

25

Preparación 6: 1-bromo-2-fluoro-3-fenoxibenceno (P6)



30

Método A:

Se añadió TEA (2,66 ml, 19,1 mmol) a una mezcla de 3-bromo-2-fluorofenol (730 mg, 3,82 mmol), ácido fenilborónico (932 mg, 7,64 mmol), Cu(OAc)₂ (1,04 mg, 5,73 mmol), tamices moleculares y DCM (35 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche y se filtró a través de una capa de Celite, lavarla con DCM. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy) para proporcionar 1-bromo-2-fluoro-3-fenoxibenceno (**P6**, 40 mg, rendimiento = 4 %) en forma de un aceite incoloro.

35

Método B:

40

Etapa a

Se disolvió ácido 3-cloroperbenzoico (640 mg, 3 mmol) en DCM (10 ml). A la solución se le añadió yodobenceno (0,31 ml, 2,7 mmol) seguido de la adición lenta de BF₃OEt₂ (0,850 ml, 6,8 mmol) a TA. La solución de color amarillo

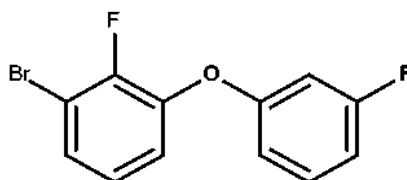
resultante se agitó a TA durante 30 min, se enfrió hasta 0 °C y después se añadió ácido fenilborónico (370 mg, 3 mmol) en una porción. Después de 15 min a TA, la mezcla de reacción en bruto se cargó sobre un cartucho de sílice (6 g) y se eluyó con DCM (60 ml) seguido de DCM/MeOH 20/1 (120 ml). Esta última solución se concentró y se añadió Et₂O para precipitar el producto, el cual se volvió a triturar con Et₂O. Después de decantarlo, el sólido de color blanquecino se secó para proporcionar tetrafluoroborato de difenilyodonio (1 g).

Etapa b

A una suspensión de *t*-BuOK (43 mg, 0,37 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió 3-bromo-2-fluorofenol (65 mg, 0,34 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 min. Se añadió tetrafluoroborato de difenilyodonio (de la etapa a, 145 mg, 0,4 mmol) en una porción y la reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con H₂O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó y el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: pentano) para proporcionar 1-bromo-2-fluoro-3-fenoxibenceno (**P6**, 69 mg, rendimiento = 76 %)

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,42-7,31 (m, 3H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,06 -6,94 (m, 4H)

Preparación 7: 1-bromo-2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)benceno (**P7**)



Método A

Se agitaron 3-fluorofenol (0,107 ml, 1,18 mmol) y KOH (66 mg, 1,18 mmol) a 50 °C durante 30 min antes de la adición de 1,3-dibromo-2-fluorobenceno (300 mg, 1,18 mmol) y Cu en polvo (75 mg, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy), dando 1-bromo-2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)benceno (**P7**, 12 mg, rendimiento = 3,5 %) en forma de un aceite.

Método B

Etapa a

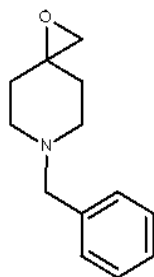
Se disolvió ácido 3-cloroperbenzoico (640 mg, 3 mmol) en DCM (10 ml). A la solución se le añadió 3-fluoroyodobenceno (0,317 ml, 2,7 mmol) seguido de la adición lenta de BF₃OEt₂ (0,850 ml, 6,8 mmol) a TA. La solución de color amarillo resultante se agitó a TA durante 30 min, después se enfrió a 0 °C y se añadió ácido 3-fluorofenilborónico (420 mg, 3 mmol) en una porción. Después de 15 min a TA, la mezcla de reacción en bruto se cargó sobre un cartucho de sílice (6 g) y se eluyó con DCM (60 ml) seguido de DCM/MeOH 20/1 (120 ml). Esta última solución se concentró y se añadió Et₂O para triturar el producto. Después de decantarlo, el sólido de color amarillo claro se secó para proporcionar tetrafluoroborato de bis(3-fluoro-fenil)yodonio (820 mg).

Etapa b

A una suspensión de *t*-BuOK (97 mg, 1,1 equiv.) en THF (3,5 ml) se le añadió 3-bromo-2-fluorofenol (150 mg, 0,785 mmol) a 0 °C y la reacción se dejó en agitación durante 15 min a esa temperatura. Se añadió tetrafluorato de bis(3-fluorofenil)yodonio (de la etapa a, 381 mg, 0,942 mmol) en una porción y la reacción se agitó a 40 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con H₂O y el producto se extrajo con DCM. La fase orgánica se evaporó y el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: pentano) proporcionando 1-bromo-2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)benceno (**P7**, 160 mg, rendimiento = 71 %).

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,59 (td, 1H), 7,49-7,40 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,07 -6,94 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H)

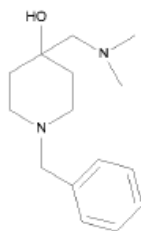
Preparación 8: 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**)



5 A una mezcla enfriada con hielo de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,75 g, 68,69 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (12,79 g, 58,12 mmol) se le añadió DMSO (50 ml) manteniendo la mezcla a 10 °C. La mezcla se agitó durante 10 min a 10 °C, después se le dejó alcanzar la TA y se dejó en agitación a esa temperatura durante 1 h. Se añadió una solución de 1-bencilpiperidin-4-ona (9,79 ml, 52,84 mmol) en DMSO (30 ml) mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 1,5 h a TA, se diluyó con Et₂O y se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado. Se separaron las fases y la acuosa se volvió a extraer con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 11,3 g, rendimiento = cuant.) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

10 **EM (ES) (m/z):** 204,05 [M+H]⁺.

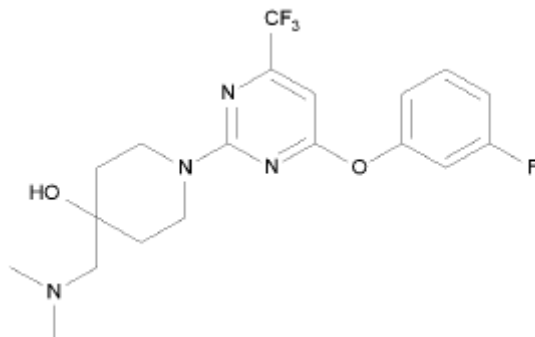
Preparación 9: 1-bencil-4-[(dimetilamino)metil]piperidin-4-ol (**P9**)



15 A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 0,5 g, 2,46 mmol) en MeOH/agua (2/4 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota solución acuosa al 40 % de dimetilamina (0,62 ml, 4,92 mmol). Una vez se completó la adición, se eliminó el baño en hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaOH ac. 1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 1-bencil-4-[(dimetilamino)metil]piperidin-4-ol (**P9**, 612 mg, rendimiento = cuant.) usado tal cual en la siguiente etapa.

20 **EM (ES) (m/z):** 249,12 [M+H]⁺.

25 Ejemplo 1: 4-[(dimetilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E1**)



30 Etapa a

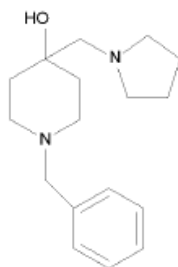
30 A una solución de 1-bencil-4-[(dimetilamino)metil]piperidin-4-ol (**P9**, 200 mg, 0,8 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadió formiato amónico (305 mg, 4,83 mmol) y Pd al 10 %/C (12 mg) a TA, después se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. Se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando 4-[(dimetilamino)metil]piperidin-4-ol (259 mg) en forma de sal de formiato. Se usó tal cual en la siguiente etapa

Etapa b

A una solución de 4-[(dimetilamino)metil]piperidin-4-ol (de la **etapa a**, 75 mg, 0,22 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 66 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (92 mg, 0,66 mmol) a TA, después se agitó la mezcla a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con AcOEt y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró; el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 8:2), después se volvió a purificar mediante FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 7:3) proporcionando 4-[(dimetilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E1**, 28 mg).

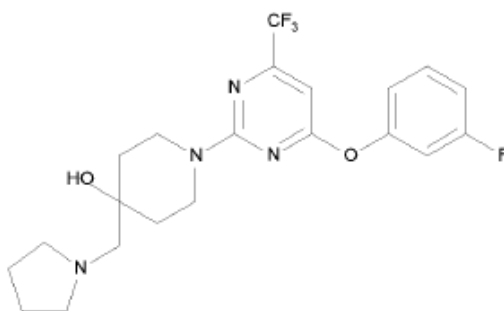
EM (ES) (m/z): 415,05 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d): δ ppm 7,45-7,35 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,23 (s a, 1H), 3,32 (s a, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,34 (s a, 2H), 1,45 (d, 4H)

Preparación 10: 1-bencil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol (P10)

A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 0,2 g, 0,98 mmol) en MeOH/agua (1/2 ml) se le añadió gota a gota pirrolidina (0,164 ml, 1,96 mmol). Una vez se había completado la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaOH ac 1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 1-bencil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol (**P10**, 280 mg, rendimiento = cuant.) usado tal cual en la siguiente etapa.

EM (ES) (m/z): 275,20 [M+H]⁺

Ejemplo 2: 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol (E2)**Etapa a:**

A una solución de 1-bencil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol (**P10**, 280 mg, 1,02 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió formiato amónico (386 mg, 6,12 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg) a TA, después la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol (280 mg).

Etapa b:

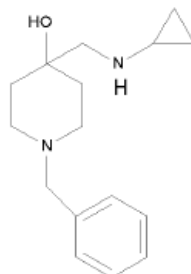
A una solución de 1-bencil-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol (de la etapa a, 80 mg, 0,43 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 102 mg, 0,35 mmol) y K₂CO₃ (178 mg, 1,29 mmol) a TA, después la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró y el material en bruto se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 1:1) proporcionando 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol (**E2**, 42 mg, rendimiento = 22 %)

EM (ES) (m/z): 441,19 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,43-7,34 (m, 1H), 7,04-6,88 (m, 3H), 6,37 -6,29 (m, 1H), 4,54 (s a, 1H), 4,16 (s a, 1H), 3,32 (s a, 2H), 2,74 (s a, 3H), 2,55 (s a, 2H), 1,83 (s a, 5H), 1,45 (s a, 4H)

Preparación 11: 1-bencil-4-[(ciclopropilamino)metil]piperidin-4-ol (P11)

5



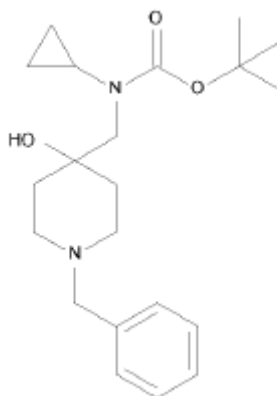
A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 0,2 g, 0,98 mmol) en MeOH/agua (1/2 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota ciclopropilamina (0,136 ml, 1,97 mmol). Una vez se completó la adición, el baño en hielo se eliminó y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaOH ac 1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 1-bencil-4-[(ciclopropilamino)metil]piperidin-4-ol (**P11**, 260 mg, rendimiento = cuant.) usado tal cual en la siguiente etapa.

10

EM (ES) (m/z): 261,13 [M+H]⁺.

15

Preparación 12: N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (P12)



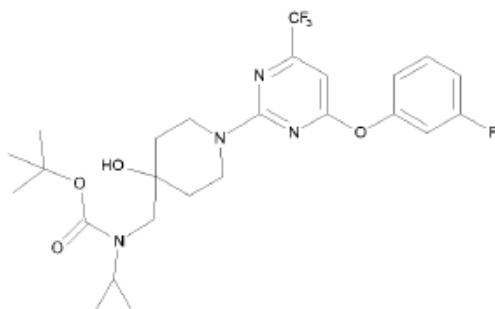
A una solución de 1-bencil-4-[(ciclopropilamino)metil]piperidin-4-ol (**P8**, 260 mg, 1 mmol) en DCM 5 ml se le añadió Boc₂O (218 mg, 1 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h, después se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (**P12**, 391 mg, material en bruto) usado tal cual.

20

EM (ES) (m/z): 361,1 [M+H]⁺.

25

Preparación 13: N-ciclopropil-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *terc*-butilo (P13)



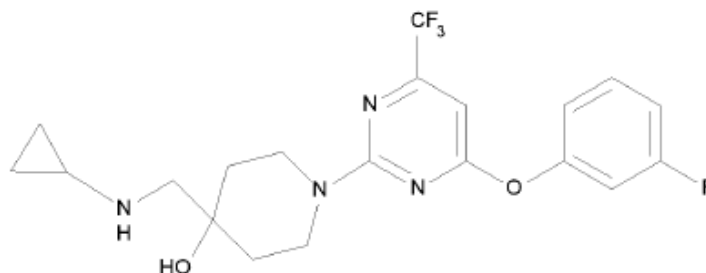
Etapa a:

5 A una solución de N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (**P12**, 391 mg, 1,08 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadió formiato amónico (408 mg, 6,48 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg) a TA, después la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando N-ciclopropil-N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (425 mg)

10 **Etapa b:**

2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 65 mg, 0,222 mmol), N-ciclopropil-N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (de la **etapa a**, 100 mg, 0,222 mmol) y K₂CO₃ (40 mg, 0,289 mmol) se mezclaron en DMSO seco (1 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy 90/EtOAc 10) proporcionando N-ciclopropil-N-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P13**, 50 mg).

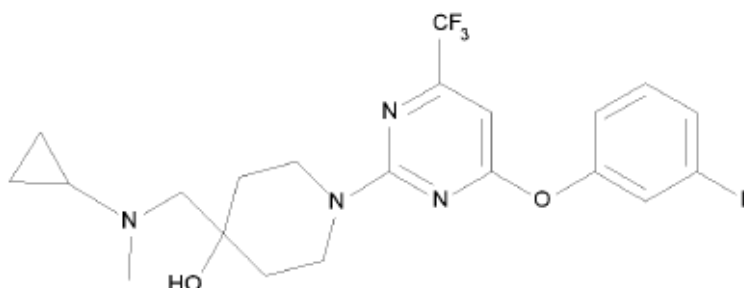
EM (ES) (m/z): 527,19 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 3: 4-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (E3)**

25 Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de N-ciclopropil-N-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P13**, 50 mg, 0,095 mmol) en 3 ml de DCM. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 4-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E3**, 40 mg, rendimiento = 98 %).

EM (ES) (m/z): 427,18 [M+H]⁺

30 **RMN ¹H (CLOROFORMO-d):** δ ppm 7,46-7,33 (m, 1H), 7,07 -6,85 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,22 (s a, 1H), 3,40-3,17 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,64-1,50 (m, 2H), 1,44 (s a, 2H), 0,57-0,47 (m, 2H), 0,40 (s a, 2H)

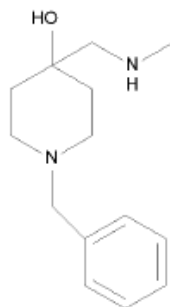
35 **Ejemplo: 4-[(ciclopropil(metil)amino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (E4)**

40 A una solución de 4-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E3**, 20 mg, 0,047 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió formaldehído (0,035 ml, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 15 min. Se añadió NaBH(OAc)₃ (38 mg, 0,180 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar 4-[(ciclopropil(metil)amino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E4**, 15 mg, rendimiento = 72 %).

45 **EM (ES) (m/z):** 441,21 [M+H]⁺

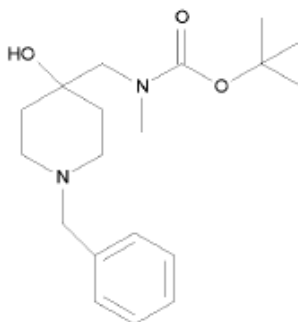
RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,44-7,35 (m, 1H), 7,07-6,90 (m, 3H), 6,33 (s, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,29 (s a, 2H), 3,10 (s a, 1H), 2,58 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,96 (s a, 1H), 1,56 (s a, 2H), 1,44 (s a, 2H), 0,59-0,39 (m, 4H)

5 **Preparación 14: 1-bencil-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol (P14)**



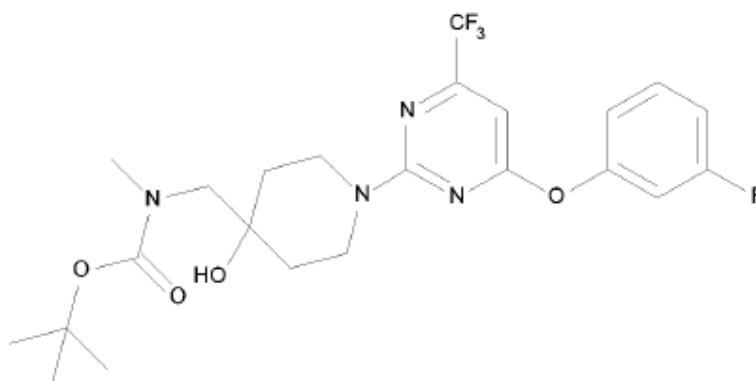
- 10 A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 0,2 g, 0,98 mmol) en MeOH/agua (1/2 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución en etanol al 33 % de metilamina (0,244 ml, 1,97 mmol). Una vez se completó la adición, se eliminó el baño en hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaOH ac. 1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 1-bencil-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol (**P14**, 222 mg, rendimiento = 97 %) usado tal cual en la siguiente etapa.
- 15 **EM (ES) (m/z):** 235,09 [M+H]⁺.

Preparación 15: N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-metilcarbamato de *terc*-butilo (P15)



- 20 Se disolvió 1-bencil-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol (**P14**, 220 mg, 0,939 mmol) en DCM (2 ml), se añadió TEA (0,2 ml, 1,41 mmol) seguido de una solución de Boc₂O (247 mg, 1,13 mmol) en DCM (2 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH₄Cl, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc a EtOAc/MeOH 90/10) proporcionando N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-metilcarbamato de *terc*-butilo (**P15**, 240 mg, rendimiento = 76 %) en forma de un aceite incoloro.
- 25 **EM (ES) (m/z):** 335,22 [M+H]⁺.

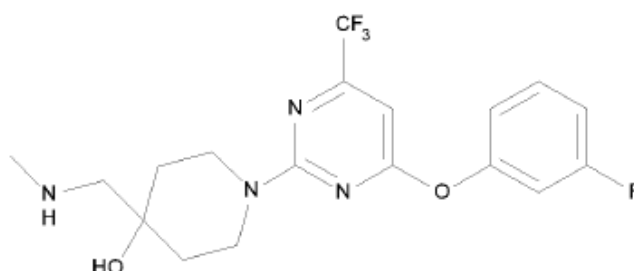
- 30 **Preparación 16: N-([1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)-N-metilcarbamato de *terc*-butilo (P16)**

**Etapa a:**

- 5 A una solución de N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (**P15**, 240 mg, 0,718 mmol) en MeOH (6 ml) se le añadió formiato amónico (272 mg, 4,31 mmol) y Pd al 10 %/C (72 mg) a TA, después la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (150 mg) en forma de un aceite incoloro.

Etapa b:

- 15 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 60 mg, 0,205 mmol), N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (de la **etapa a**, 50 mg, 0,205 mmol) y K₂CO₃ (37 mg, 0,267 mmol) se mezclaron en DMSO seco (1 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó; el material en bruto se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy 85/EtOAc 15) proporcionando N-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (**P16**, 40 mg).
EM (ES) (m/z): 501,18 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol (E5)

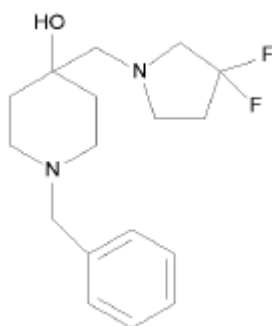
- 25 Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de N-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-N-metilcarbamato de *tert*-butilo (**P16**, 40 mg, 0,080 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol (**E5**, 30 mg, rendimiento = 94 %).

30 **EM (ES) (m/z):** 401,15 [M+H]⁺

RMN ¹H (CLOROFORMO-d): δ ppm 7,43-7,33 (m, 1H), 7,06-6,88 (m, 3H), 6,37-6,30 (m, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,19 (s a, 1H), 3,30 (s a, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,59 (s a, 2H), 1,46 (s a, 2H)

Preparación 17: 1-bencil-4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (P17)

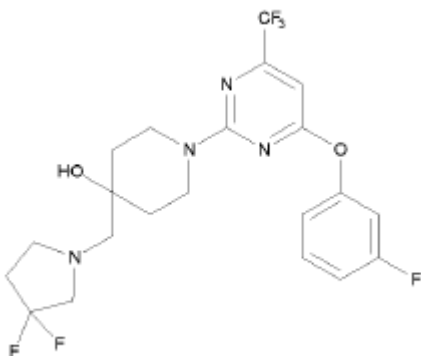
35



A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 0,2 g, 0,98 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió una solución de clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (282 mg, 1,96 mmol) y TEA (0,272 ml, 1,96 mmol) en H₂O (2 ml). Una vez se había completado la adición, la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaOH ac. 1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 1-bencil-4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (**P17**, 305 mg, rendimiento = cuant.) usado tal cual en la siguiente etapa.

EM (ES) (m/z): 311,16 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: 4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (E6)



Etapa a:

A una solución de 1-bencil-4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (**P17**, 305 mg, 0,98 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió formiato amónico (370 mg, 5,88 mmol) y Pd al 10 %/C (30 mg) a TA, después la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 3 h. Después, la mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. Se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando 4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (320 mg).

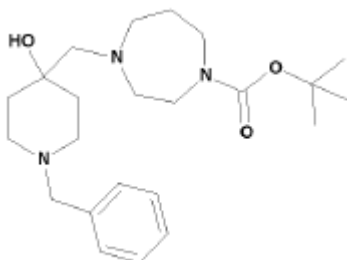
Etapa b:

Una mezcla de 4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (de la etapa a, 80 mg, 0,195 mmol), 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 44 mg, 0,195 mmol) y K₂CO₃ (35 mg, 0,253 mmol) en DMSO (0,5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc y agua y se separaron las fases. La fase orgánica se secó y se evaporó, el residuo se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: cHex a cHex 80/EtOAc 20) proporcionando 4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E6**, 27 mg,) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (m/z): 477,01 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d): δ ppm 7,44-7,34 (m, 1H), 7,05 -6,89 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 4,52 (s a, 1H), 4,24 (s a, 1H), 3,31 (s a, 2H), 3,10 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,82 (s a, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,30 (tt, 2H), 1,60 (d, 2H), 1,46 (s a, 2H)

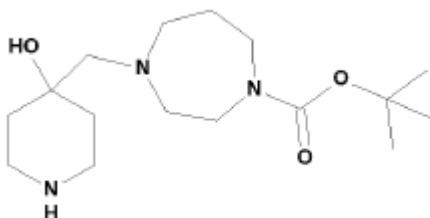
Preparación 18: 4-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo (P18)



A una mezcla agitada de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 300 mg, 1,48 mmol) en MeOH (1,5 ml) y agua (2 ml), se le añadió una solución de 1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,58 ml, 2,95 mmol) en MeOH (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se recogió con DCM y bicarbonato sódico saturado, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: DCM a DCM/MeOH 97/3) para dar 4-[(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P18**, 367 mg, rendimiento = 66 %) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (m/z): 404,3 [M+H]⁺.

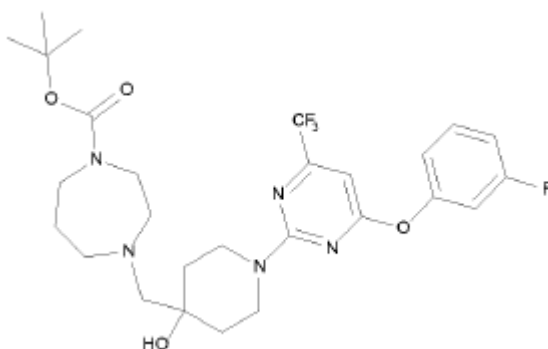
Preparación 19: 4-[(4-hidroxi-piperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (P19)



A una solución de 4-[(1-bencil-4-hidroxi-piperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P18**, 367 mg, 0,91 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió formiato amónico (344 mg, 5,46 mmol) y Pd al 10 %/C (114 mg) a TA, después la mezcla se agitó a temperatura de reflujo. Después de 2 h la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM, la solución orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró a presión reducida para dar 4-[(4-hidroxi-piperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P19**, 139 mg, rendimiento = 49 %) en forma de un aceite incoloro.

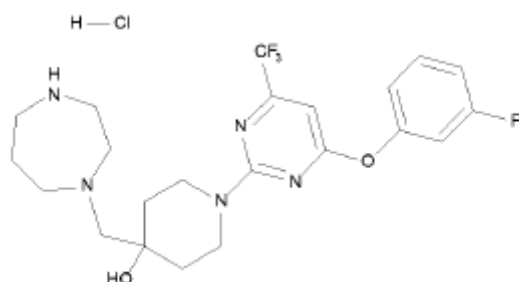
EM (ES) (m/z): 314,2 [M+H]⁺.

Preparación 19A: 4-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi-piperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (P19A)



En un recipiente cerrado se calentó a 90 °C una mezcla de 4-[(4-hidroxi-piperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P19**, 64 mg, 0,21 mmol), 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 60 mg, 0,21 mmol) y K₂CO₃ (38 mg, 0,27 mmol) en DMSO (0,8 ml) y se agitó 2 h a esta temperatura. Después de enfriar a TA, se añadieron EA y agua, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó. El producto en bruto se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy/EA 80/20) proporcionando 4-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi-piperidin-4-il)metil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P19A**, 73 mg, rendimiento = 61 %).

EM (ES) (m/z): 570,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: Clorhidrato de 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (E7)

5

Etapa a

A una solución de 4-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-1,4-diazepan-1-carboxilato de *tert*-butilo (**P19A**, 73 mg, 0,13 mmol) en DCM (0,6 ml) a TA, se le añadió TFA (0,29 ml). Después de 2 h la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió con DCM y bicarbonato sódico concentrado, la fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó al vacío proporcionando 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (35 mg).

15

Etapa b

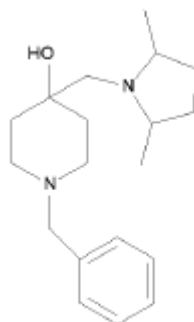
Se disolvió 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (de la **etapa a**, 35 mg, 0,075 mmol) en DCM (0,2 ml) y se añadió HCl 2 N en éter (0,037 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter y se secó al vacío para dar clorhidrato de 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E8**, 11 mg, rendimiento = 17 %).

20

EM (ES) (m/z): 470,25 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ ppm 8,84 (s a, 2H), 7,58-7,45 (m, 1H), 7,26 (dt, 1H), 7,22-7,08 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,30 (s a, 2H), 3,87 (s a, 1H), 3,09 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,95 (s a, 2H), 2,78 (s a, 2H), 2,47 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H), 1,42 (s a, 4H)

25

Preparación 20: 1-bencil-4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (P20)

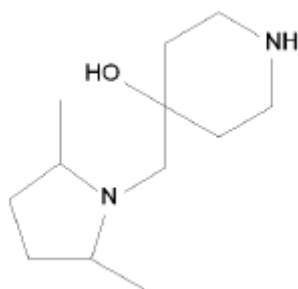
30

A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 0,2 g, 0,98 mmol) en MeOH/agua (2/4 ml) se le añadió gota a gota 2,5-dimetilpirrolidina (0,241 ml, 1,97 mmol). Una vez se había completado la adición, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h, después a 45 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaOH ac.1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 1-bencil-4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (**P20**, 263 mg, rendimiento = 88 %) usado tal cual en la siguiente etapa.

35

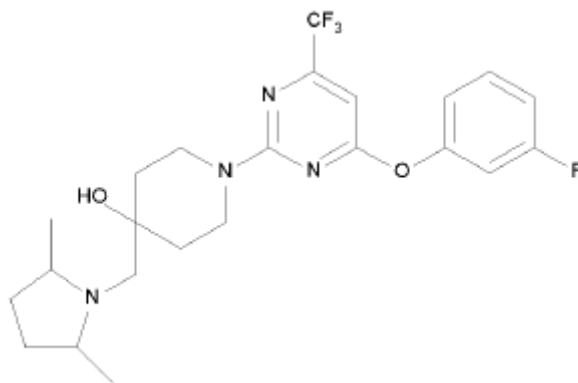
EM (ES) (m/z): 303,1 [M+H]⁺.

Preparación 21: 4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (P21)



5 A una solución de 1-bencil-4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (**P20**, 263 mg, 0,87 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió formiato amónico (0,329 g, 5,21 mmol) y Pd al 10 %/C (20 mg) a TA, después la mezcla se agitó a temperatura de reflujo durante 1,5 h. Después, la mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (**P21**, 340 mg, material en bruto)
EM (ES) (m/z): 213,2 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 8: 4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (E8)**



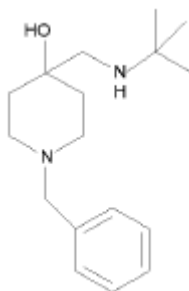
15 A una solución de 4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]piperidin-4-ol (**P21**, 50 mg, 0,24 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (69 mg, 0,24 mmol) y K₂CO₃ (66 mg, 0,48 mmol) a TA, después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró y el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 1/1), después se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para dar 4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E8**, 20 mg, rendimiento = 18 %)

EM (ES) (m/z): 469,07 [M+H]⁺

RMN ¹H (CLOROFORMO-d): δ ppm 7,45-7,33 (m, 1H), 7,05-6,87 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,17 (s a, 1H), 3,29 (s a, 2H), 2,71 (d, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,89 (s a, 2H), 1,45-1,28 (m, 6H), 1,12 (d, 6H)

25

Preparación 22: 1-bencil-4-[(*terc*-butilamino)metil]piperidin-4-ol (P22)

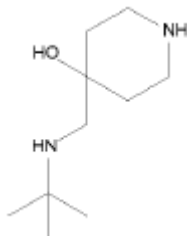


30 A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 0,2 g, 0,98 mmol) en MeOH/agua (1/2 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota *terc*-butilamina (0,2 ml, 1,97 mmol). Una vez se completó la adición, se eliminó el

baño en hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a 45 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y NaOH ac. 1 M. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida proporcionando 1-bencil-4-[(*tert*-butilamino)metil]piperidin-4-ol (**P22**, 270 mg, rendimiento = cuant.) usado tal cual en la siguiente etapa.

5 **EM (ES) (*m/z*):** 277,1 [M+H]⁺.

Preparación 23: 4-[(*tert*-butilamino)metil]piperidin-4-ol (P23)



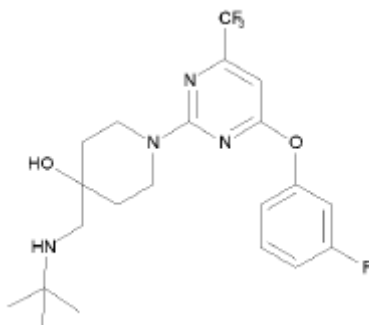
10

A una solución de 1-bencil-4-[(*tert*-butilamino)metil]piperidin-4-ol (**P22**, 270 mg, 0,98 mmol) en MeOH (8 ml), se le añadió formiato amónico (370 mg, 5,88 mmol) y Pd al 10 %/C (90 mg) a TA, después se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 4-[(*tert*-butilamino)metil]piperidin-4-ol (**P23**, 180 mg, rendimiento = cuant.), en forma de un sólido de color blanco.

15

EM (ES) (*m/z*): 177,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: 4-[(*tert*-butilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (E9)



20

Una mezcla de 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 73 mg, 0,249 mmol), 4-[(*tert*-butilamino)metil]piperidin-4-ol (**P23**, 50 mg, 0,268 mmol) y K₂CO₃ (44 mg, 0,323 mmol) en DMSO (0,8 ml) se calentó a 45 °C durante 1 h.

25

Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc y agua y el producto se extrajo en fase orgánica. La fase orgánica se secó y se evaporó, el residuo se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: cHex a cHex/EtOAc 80/20) proporcionando 4-[(*tert*-butilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E9**, 59 mg, rendimiento = 53 %) en forma de un aceite amarillento.

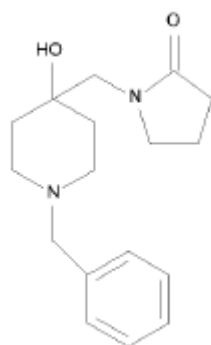
30

EM (ES) (*m/z*): 443,20 [M+H]⁺.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,57-7,46 (m, 1H), 7,26-7,06 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 4,09 (s a, 3H), 3,29 (s a, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,48 (s a, 4H), 1,29 (d, 1H), 1,03 (s, 9H)

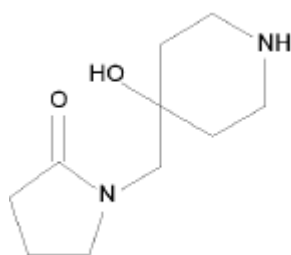
Preparación 24: 1-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona (P24)

35



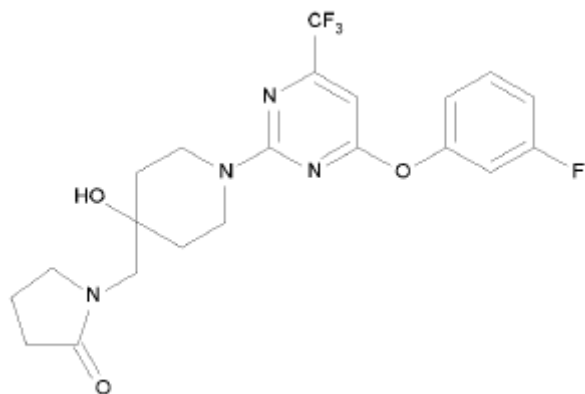
5 A una mezcla de pirrolidin-2-ona (250 mg, 2,94 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C, se le añadió NaH dispersión al 60 % en aceite mineral (125 mg, 3,2. mmol) y la suspensión se agitó a 0 °C durante 30 min, después se añadió una solución de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2,5]octano (**P8**, 200 mg, 0,98 mmol) en DMF (2 ml). Se permitió que la mezcla alcanzara la TA y se agitó a esa temperatura durante 1,5 h. Después, la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esa temperatura durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se vertió en agua con hielo y se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida y el residuo que contenía DMF se cargó en un cartucho SCX, se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ 1 M en MeOH. Se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando 1-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona (**P24**, 128 mg, rendimiento = 45 %).
10 **EM (ES) (m/z):** 289,2 [M+H]⁺.

Preparación 25: 1-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona (**P25**)



15 A una solución de 1-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona (**P24**, 128 mg, 0,44 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadió formiato amónico (0,168 g, 2,66 mmol) y Pd al 10 %/C (15 mg) a TA, después se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 1,5 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 1-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona (**P25**, 85 mg, rendimiento = 97 %).
20 **EM (ES) (m/z):** 199,1 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 10: 1-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)pirrolidin-2-ona (**E10**)**



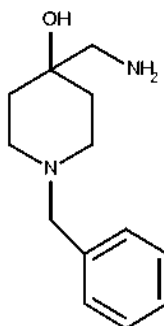
30 A una solución de 1-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona (**P25**, 82 mg, 0,35 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 103 mg, 0,35 mmol) y K₂CO₃ (97 mg, 0,7 mmol) a

TA, después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró y el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt), proporcionando 1-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona (**E10**, 85 mg, rendimiento = 53 %).

5 **EM (ES) (m/z):** 455,01 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δppm 7,47 - 7,35 (m, 1 H), 7,08 -6,89 (m, 3 H) 6,35 (s, 1 H) 4,70-4,13 (m, 2 H) 3,54 (t, 2 H) 3,45 - 3,23 (m, 4 H) 2,48 (t, 2 H) 2,20 - 2,03 (m, 2 H) 1,64 (s, 2 H) 1,48 (s, 2H)

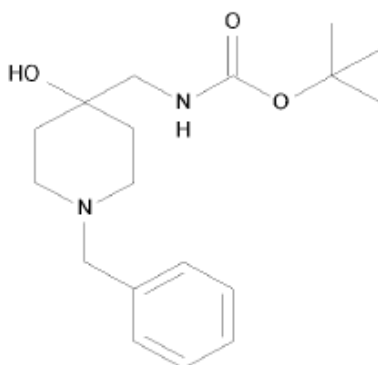
10 **Preparación 26: 4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol (P26)**



A una solución en agitación de 6-bencil-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (**P8**, 3 g, 14,7 mmol) en MeOH (18 ml), a 0 °C, se le añadió NH₄OH ac. al 28 % (36 ml). Una vez se completó la adición, se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió con DCM y NaOH 1 N, la fase acuosa se volvió a extraer con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol (**P26**, 2,9 g, rendimiento = 89 %) en forma de un aceite incoloro. Se usó tal cual en la siguiente etapa.

15 **EM (ES) (m/z):** 221,10 [M+H]⁺.

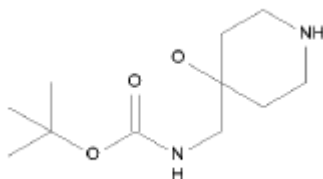
20 **Preparación 27: N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (P27)**



25 A una solución de 4-(aminometil)-1-bencilpiperidin-4-ol (**P26**, 2,9 g, 13,18 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió una solución de Boc₂O (2,87 mg, 13,18 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 14 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el material en bruto se purificó mediante FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt) proporcionando N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (**P27**, 2,9 g, rendimiento = 68,7 %) en forma de un sólido de color blanco.

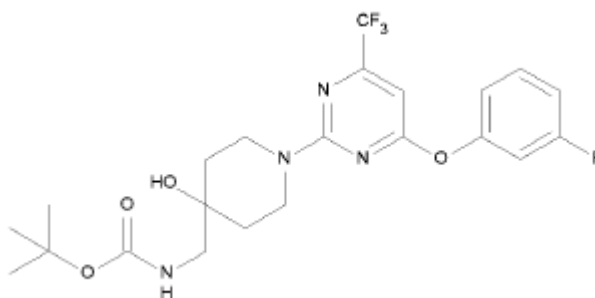
30 **EM (ES) (m/z):** 321,11 [M+H]⁺.

Preparación 28: N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (P28)



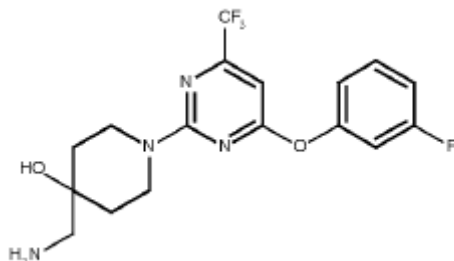
- 5 A una solución de N-[(1-bencil-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (**P27**, 2,9 g, 9,06 mmol) en MeOH (50 ml), se le añadió formiato amónico (3,42 g, 54,3 mmol) y Pd al 10 %/C (0,3 g) a TA, después se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (**P28**, 2,2 g, rendimiento = cuant. 90 % en peso), en forma de un aceite transparente.
EM (ES) (m/z): 231,0 [M+H]⁺.

- 10 **Preparación 29: N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *terc*-butilo (**P29**)**



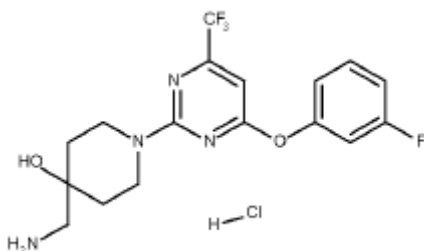
- 15 A una solución de N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (**P28**, 0,34 g, 1,36 mmol (90 % en peso) en DMSO (6 ml) se le añadió 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 0,4 g, 1,36 mmol) y K₂CO₃ (0,37 g, 2,72 mmol) a TA, después la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró y el material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 1:1) proporcionando N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *terc*-butilo (**P29**, 350 mg, rendimiento = 53 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM (ES) (m/z): 487,0 [M+H]⁺.

- 25 **Ejemplo 11: 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**)**



- 30 Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *terc*-butilo (**P29**, 150 mg, 0,308 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 105 mg, rendimiento = 88 %).
EM (ES) (m/z): 387,2 [M+H]⁺.

- 35 **Ejemplo 12: Clorhidrato de 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E12**)**



5 Se disolvió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 80 mg, 0,207 mmol) en DCM (1 ml) y se trató con HCl 2 M en éter dietílico (0,109 ml, 0,217 mmol). Después el disolvente se evaporó para dar clorhidrato de 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E12**, 88 mg, rendimiento = 100 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (ES) (m/z): 387,2 [M+H]⁺

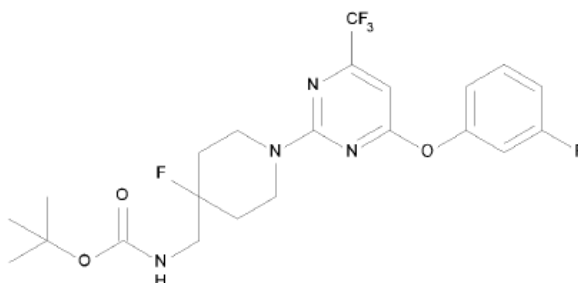
10 **RMN ¹H (DMSO-d₆):** δ ppm 7,56-7,46 (m, 1H), 7,35-7,10 (m, 5H), 6,65 (s, 1H), 5,04 (s a, 1H), 4,22 (s a, 1H), 3,85 (s a, 1H), 3,21 (s a, 2H), 2,72 (s, 2H), 1,47 (s a, 6H) 1 H)

Preparación 30: N-({4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (P30)

15 A una solución de N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P29**, 51 mg, 0,109 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (0,029 ml, 0,218 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C en atmósfera de N₂. Se añadió NH₄Cl, la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó el disolvente. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 1:1) proporcionando N-({4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P30**, 28 mg, rendimiento = 52 %).

EM (ES) (m/z): 489,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: {4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanamina (E13)

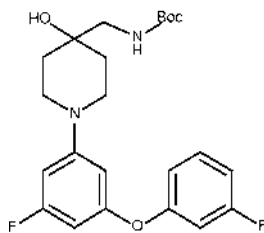


25 A una solución de N-({4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P30**, 28 mg, 0,057 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió 0,1 ml de TFA y la solución se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se trató con solución saturada de NaHCO₃ a 0 °C. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH y le eluyó con NH₃ 1 M en MeOH proporcionando {4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanamina (**E13**, 15 mg, rendimiento = 68 %).

EM (ES) (m/z): 388,99 [M+H]⁺

30 **RMN ¹H (CLOROFORMO-d):** δ ppm 7,45 - 7,35 (m, 1 H), 7,06-6,90 (m, 3 H), 6,39 (s, 1 H), 4,44 (s a, 2 H), 3,23 (t, 2 H), 2,86 (s, 1 H), 2,81 (s, 1 H), 2,02-1,87 (m, 2 H), 1,65 -1,41 (m, 2 H)

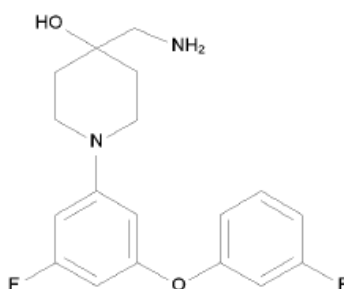
Preparación 31: N-({1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (P31)



A una solución en agitación de N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P28**, 50 mg, 0,217 mmol) y 1-bromo-3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)benceno (**P3**, 62 mg, 0,21 mmol) en DME (2 ml) a TA, se le añadió DavePhos (8,5 mg, 0,0217 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,007 mmol) y K₃PO₄ (92 mg, 0,434 mmol) y se purgó el nitrógeno durante 10 min. Después, la reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 70/30) proporcionando N-([1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (**P31**, 37 mg, rendimiento = 39 %), en forma de un aceite de color amarillo.

EM (ES) (m/z): 435,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: 4-(aminometil)-1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (E14)

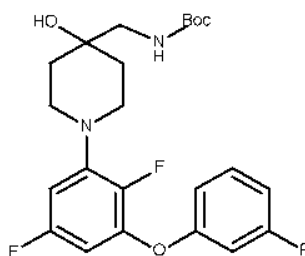


Se añadió TFA (0,2 ml) a una solución de N-([1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (P31, 37 mg, 0,085 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 4-(aminometil)-1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (**E14**, 28 mg, rendimiento = 98 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

EM (ES) (m/z): 335,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,36 - 7,26 (m, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,47 - 6,37 (m, 2H), 6,16 (d, 1H), 3,48 (d, 2H), 3,24 (t, 2H), 2,70 (s a, 2H), 1,74 -1,54 (m, 4H)

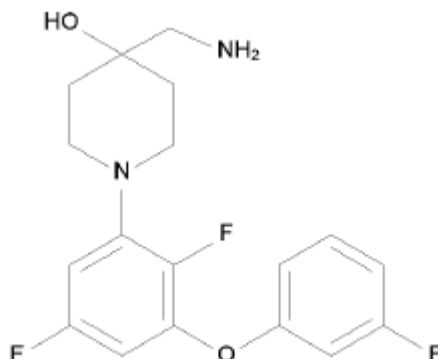
Preparación 32: N-([1-[2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (P32)



A una solución en agitación de N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P28**, 50 mg, 0,217 mmol) y 1-bromo-2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)benceno (**P5**, 66 mg, 0,217 mmol) en DME (2 ml) a TA, se le añadió DavePhos (8,5 mg, 0,0217 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,007 mmol) y K₃PO₄ (92 mg, 0,434 mmol) y se purgó el nitrógeno durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy 70/AcOEt 30) proporcionando N-([1-[2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (**P32**, 10 mg, rendimiento = 10 %), en forma de un aceite de color amarillo.

EM (ES) (*m/z*): 453,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: 4-(aminometil)-1-[2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (E15)



5

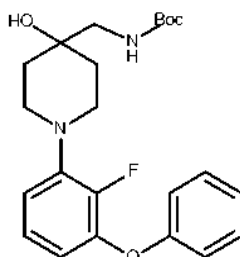
Se añadió TFA (0,3 ml) a una solución de N-([1-[2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *terc*-butilo (**P32**, 10 mg, 0,022 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 4-(aminometil)-1-[2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (**E15**, 7 mg, rendimiento = 90 %) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (*m/z*): 353,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,33 - 7,23 (m, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,55 (s a, 1H), 6,40 (s a, 1H), 3,28 (s a, 2H), 3,13 (s a, 2H), 2,68 (s a, 2H), 1,69 (s a, 4H)

15

Preparación 33: N-([1-(2-fluoro-3-fenoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *terc*-butilo (P33)

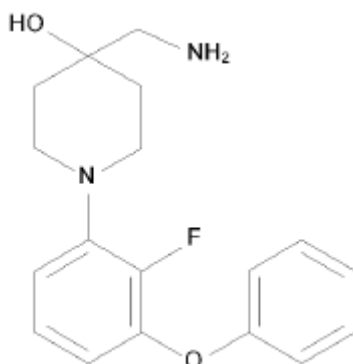


20 A una solución en agitación de N-([4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *terc*-butilo (**P28**, 50 mg, 0,217 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-3-fenoxibenceno (**P6**, 58 mg, 0,217 mmol) en DME (2 ml) a TA, se le añadió DavePhos (8,5 mg, 0,0217 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,007 mmol) y K₃PO₄ (92 mg, 0,434 mmol) y se purgó el nitrógeno durante 10 min. Después la reacción se dejó en agitación a 110 °C durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy 70/AcOEt 30) proporcionando N-([1-(2-fluoro-3-fenoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *terc*-butilo (**P33**, 30 mg, rendimiento = 33 %), en forma de un aceite de color amarillo.

25 EM (ES) (*m/z*): 417,3 [M+H]⁺

Ejemplo 16: 4-(aminometil)-1-(2-fluoro-3-fenoxifenil)piperidin-4-ol (E16)

30

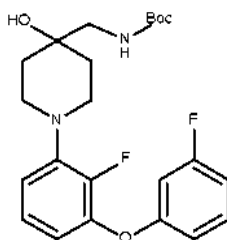


5 Se añadió TFA (0,3 ml) a una solución de N-([1-(2-fluoro-3-fenoxifenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (**P33**, 30 mg, 0,72 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 4-(aminometil)-1-(2-fluoro-3-fenoxifenil)piperidin-4-ol (**E16**, 18 mg, rendimiento = 80 %) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (m/z): 317,2 [M+H]⁺

10 **RMN ¹H (CLOROFORMO-d):** δ ppm 7,34 (t, 2H), 7,09 (t, 1H), 7,01 (d, 3H), 6,84 (t, 1H), 6,70 (t, 1H), 3,30 (d, 2H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 4H)

Preparación 34: N-([1-(2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (P34**)**

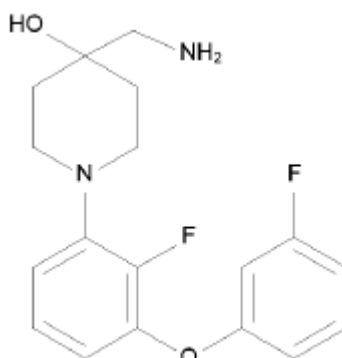


15

A una solución en agitación de N-([4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (**P28**, 50 mg, 0,217 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)benceno (**P7**, 62 mg, 0,217 mmol) en DME (2 ml) a TA, se le añadió DavePhos (8,5 mg, 0,0217 mmol), Pd₂(dba)₃ (6 mg, 0,007 mmol) y K₃PO₄ (92 mg, 0,434 mmol) y se purgó el nitrógeno durante 10 min. Después la reacción se dejó en agitación a 110 °C durante una noche. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy 65/AcOEt 35) proporcionando N-([1-(2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il]metil)carbamato de *tert*-butilo (**P34**, 30 mg, rendimiento = 32 %), en forma de un aceite de color amarillo.

25 **EM (ES) (m/z):** 435,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: 4-(aminometil)-1-[2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (E17**)**

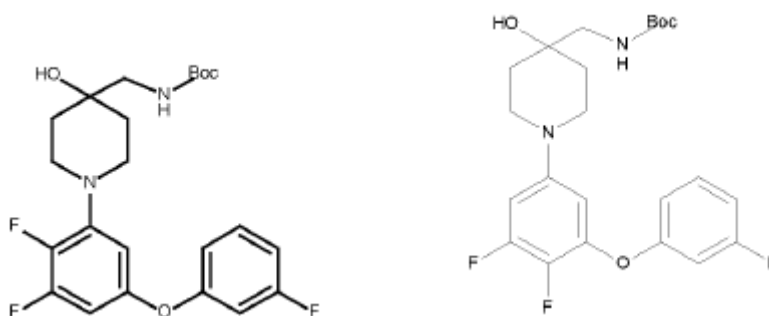


Se añadió TFA (0,3 ml) a una solución de N-({1-[2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P34**, 30 mg, 0,069 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a TA y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 4-(aminometil)-1-[2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (**E17**, 18 mg, rendimiento = 78 %) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (m/z): 335,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,83 - 6,65 (m, 4H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,70 (s a, 2H), 1,82 (t, 2H), 1,71 (s a, 2H)

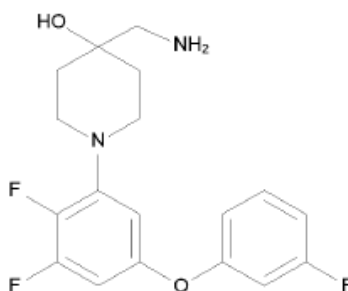
10 **Preparaciones 35 y 36: N-({1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P35**) y N-({1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P36**)**



15 A una solución en agitación de N-[(4-hidroxipiperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P28**, 106 mg, 0,46 mmol) y una mezcla ~1:1 de 1-bromo-2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)benceno y 5-bromo-1,2-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)benceno (**P4**, 140 mg, 0,46 mmol) en DME (3 ml) a TA, se le añadió DavePhos (18 mg, 0,046 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,014 mmol) y K₃PO₄ (195 mg, 0,92 mmol), después se purgó el nitrógeno durante 10 min y la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc, la fase orgánica se separó, se secó y se concentró a presión reducida. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 60/40) proporcionando N-({1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P35**, 68 mg, rendimiento = 32 %) en forma de un sólido de color amarillo y N-({1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P36**, 56 mg, rendimiento = 26 %) en forma de un aceite de color amarillo.

EM (ES) (m/z): 453,28 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: 4-(aminometil)-1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (E18**)**



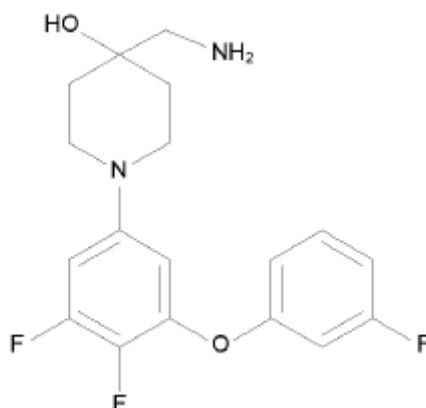
30 Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de N-({1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamato de *tert*-butilo (**P35**, 68 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h.

35 El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con MeOH y NH₃ 1 M en MeOH. Después de la evaporación se obtuvo 4-(aminometil)-1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (**E18**, 50 mg, rendimiento = 94 %) en forma de un aceite de color amarillo.

EM (ES) (m/z): 353,26 [M+H]⁺

40 **RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*):** δ ppm 7,37 - 7,30 (m, 1H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,53 - 6,39 (m, 2H), 3,38 - 3,22 (m, 2H), 3,12 (s a, 2H), 2,69 (s a, 2H), 1,69 (s a, 4H)

Ejemplo 19: 4-(aminometil)-1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (E19**)**

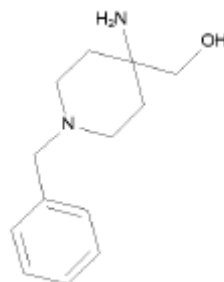


Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de N-((1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**P44**, 56 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml), la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con MeOH y NH₃ 1 M en MeOH. Después de la evaporación, se obtuvo 4-(aminometil)-1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol (**E19**, 44 mg, rendimiento = cuant.) en forma de un aceite de color amarillo.

EM (ES) (m/z): 353,26 [M+H]⁺

RMN ¹H (CLOROFORMO-d): δ ppm 7,36 - 7,23 (m, 1H), 6,89 - 6,76 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,44 (s a, 1H), 3,36 (d, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,67 (s a, 2H), 1,73 -1,58 (m, 4H)

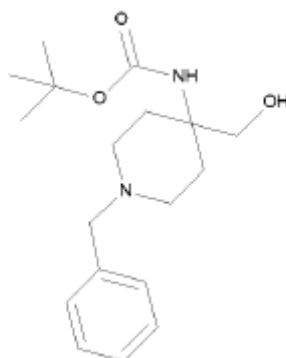
Preparación 37: (4-amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol (**P37**)



Se añadió LiAlH₄ 2 M en THF (4,27 ml, 8,54 mmol) a una solución de ácido 4-amino-1-bencilpiperidin-4-carboxílico (500 mg, 2,13 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C y después la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción en agitación se enfrió a -10 °C y se añadió cuidadosamente Na₂SO₄·10H₂O en porciones hasta que se detuvo la efervescencia. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 30 min, después esta se filtró; el sólido se lavó con DCM y el disolvente se concentró a presión reducida para dar (4-amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol (**P37**, 400 mg, rendimiento = 85 %) que se usó tal cual.

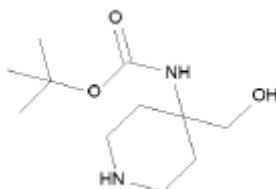
EM (ES) (m/z): 221,2 [M+H]⁺.

Preparación 38: N-[1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-4-il]carbamato de *terc*-butilo (**P38**)



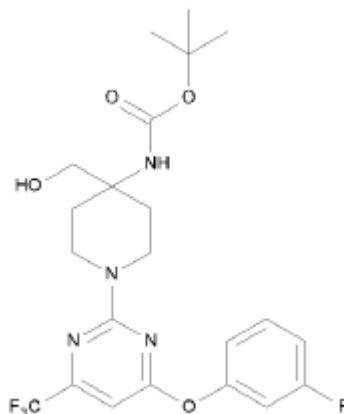
Se disolvió (4-amino-1-bencilpiperidin-4-il)metanol (**P37**, 400 mg, 1,81 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TEA (0,4 ml, 2,71 mmol) seguido de una solución de Boc₂O (435 mg, 1,99 mmol) en DCM (5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH₄Cl; la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy/EtOAc 40/60) proporcionando N-[1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (**P38**, 300 mg, rendimiento = 52 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM (ES) (m/z): 321,2 [M+H]⁺.

Preparación 39: N-[4-(hidroximetil)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (P39)



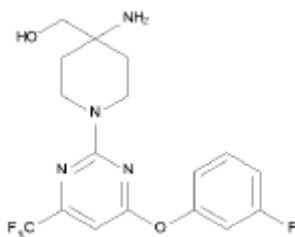
A una solución de N-[1-bencil-4-(hidroximetil)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (**P38**, 300 mg, 0,936 mmol) en MeOH (7 ml), se le añadió formiato amónico (354 mg, 5,62 mmol) y Pd al 10 %/C (90 mg) a TA, después se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. Se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando N-[4-(hidroximetil)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (**P39**, 200 mg, rendimiento = 93 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM (ES) (m/z): 231,2 [M+H]⁺.

Preparación 40: N-{1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-(hidroximetil)piperidin-4-il}carbamato de *tert*-butilo (P40)



N-[4-(hidroximetil)piperidin-4-il]carbamato de *tert*-butilo (**P39**, 75 mg, 0,326 mmol), 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 95 mg, 0,326 mmol) y K₂CO₃ (59 mg, 0,424 mmol) se mezclaron en DMSO seco (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/EtOAc 75/25) proporcionando N-{1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-(hidroximetil)piperidin-4-il}carbamato de *tert*-butilo (**P40**, 90 mg, rendimiento = 57 %), en forma de un sólido de color blanco.
EM (ES) (m/z): 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: {4-amino-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanol (E20)

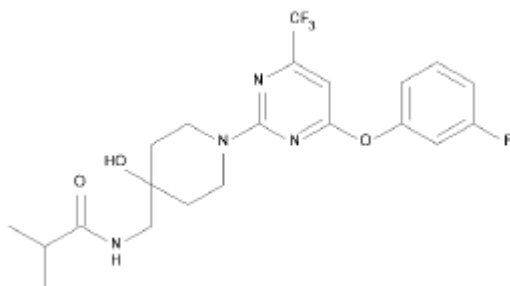


Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución de N-((1-(4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4-(hidroximetil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (**P40**, 90 mg, 0,185 mmol) en 8 ml de DCM. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar {4-amino-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanol (**E20**, 50 mg, rendimiento = 70 %)

EM (ES) (m/z): 387,2 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,26 (td, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,21 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,12 (s a, 2H), 1,52 (s a, 2H), 1,39 (s a, 2H), 1,25 (s a, 2H)

Ejemplo 21: N-((1-(4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-2-metilpropanamida (E21)



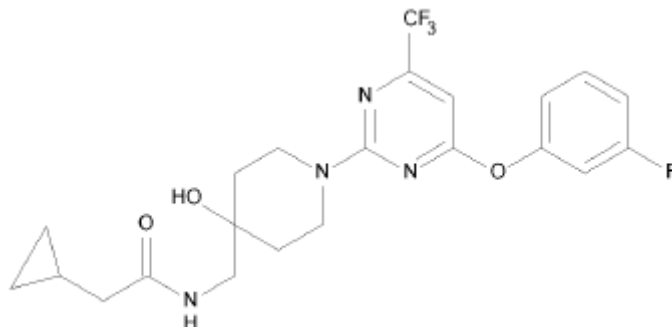
15

A una solución de ácido isobutírico (5 µl, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (11 mg, 0,057 mmol), HOBT (14 mg, 0,103 mmol) y TEA (14 µl, 0,103 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E12**, 20 mg, 0,0517 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 20/80) proporcionando N-((1-(4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-2-metilpropanamida (**E21**, 18,5 mg, rendimiento = 78 %) en forma de un sólido de color blanco

EM (ES) (m/z): 457,16 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,65 (t, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,23 (s a, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,15 (s a, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,42 (dt, 1H), 1,36 (s a, 4H), 0,97 (d, 6H)

Ejemplo 22: 2-ciclopropil-N-((1-(4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)acetamida (E22)



30

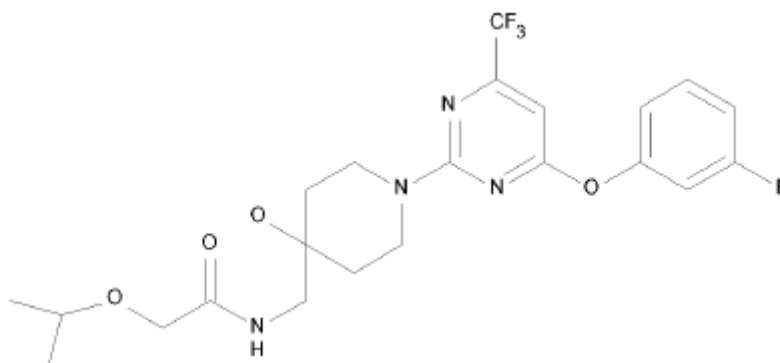
A una solución de ácido ciclopropilacético (7,5 µl, 0,081 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (16,5 mg, 0,086 mmol), HOBT (21 mg, 0,156 mmol) y TEA (22 µl, 0,156 mmol). Después de 10min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E12**, 30 mg, 0,078 mmol). La solución resultante se

agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 20/80) proporcionando 2-ciclopropil-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (**E22**, 7,5 mg, rendimiento = 21 %)

EM (ES) (m/z): 469,05 [M+H]⁺.

- 5 **RMN ¹H (CLOROFORMO-d):** δ ppm 7,46-7,34 (m, 1H), 7,06 -6,88 (m, 3H), 6,41 (s a, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,42 (s a, 4H), 2,26 (s a, 2H), 1,63 (s a, 3H), 1,50 (s a, 2H), 1,01 (s a, 1H), 0,68 (s a, 2H), 0,25 (s a, 2H)

- 10 **Ejemplo 23: N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-(propan-2-iloxi)acetamida (E23)**

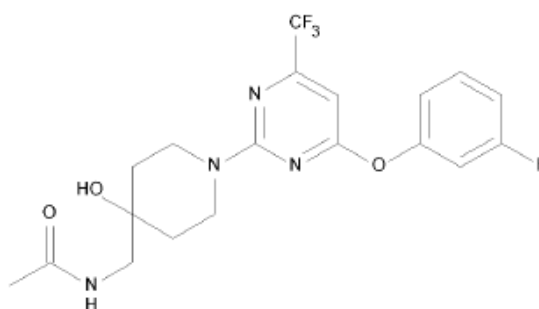


- 15 A una solución de ácido isopropiloxiacético (9,6 mg, 0,081 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (16,5 mg, 0,086 mmol), HOBt (21 mg, 0,156 mmol) y TEA (22 µl, 0,156 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 30 mg, 0,078 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 20/80) proporcionando N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-(propan-2-iloxi)acetamida en forma de un sólido de color blanco (**E23**, 23,5 mg, rendimiento = 62 %).

EM (ES) (m/z): 487,07 [M+H]⁺

RMN ¹H (CLOROFORMO-d): δ ppm 7,44-7,31 (m, 1H), 7,06 -6,88 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,69 (spt, 1H), 3,34 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 1,63 (d, 2H), 1,49 (s a, 2H), 1,28-1,15 (m, 6H)

- 25 **Ejemplo 24: N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida (E24)**

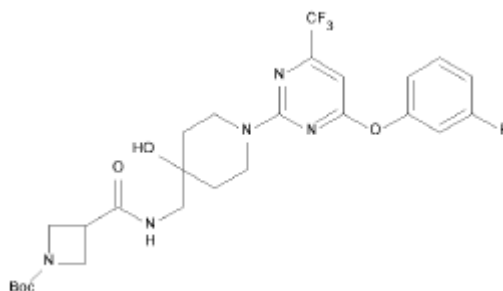


- 30 A una solución de ácido acético (4,7 µl, 0,078 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (16,5 mg, 0,086 mmol), HOBt (21 mg, 0,156 mmol) y TEA (22 µl, 0,156 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 30 mg, 0,078 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt/MeOH 0/90/10) proporcionando N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida en forma de un sólido de color blanco (**E24**, 26 mg, rendimiento = 77 %)

EM (ES) (m/z): 429,05 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 7,74 (t, 1H), 7,47-7,58 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 1H), 7,09-7,22 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,24 (s a, 1H), 3,87 (s a, 1H), 3,19 (d, 2H), 3,06 (d, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,39 (s a, 4H)

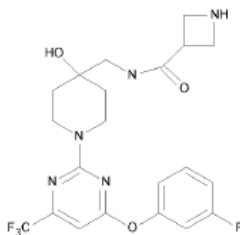
- 40 **Preparación 41: 3-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)carbamoil]azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (P41)**



5 A una solución de ácido 1-Boc-azetidín-3-carboxílico (82 mg, 0,4 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió EDC·HCl (82 mg, 0,423 mmol), HOBt (105 mg, 0,776 mmol) y TEA (108 µl, 0,776 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 150 mg, 0,388 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt) proporcionando 3-[[{(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi) piperidin-4-il]metil]carbamoil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P41**, 90 mg, rendimiento = 40 %) en forma de una espuma de color blanco.

10 **EM (ES) (m/z):** 570,3 [M+H]⁺

Ejemplo 25: N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi) piperidin-4-il]metil)azetidín-3-carboxamida (E25**)**



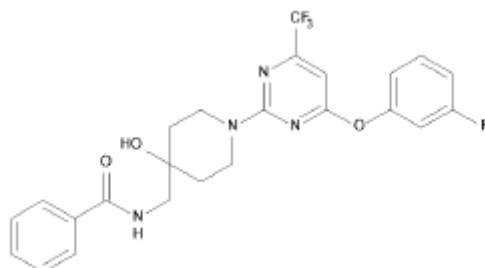
15

A una solución de 3-[[{(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi) piperidin-4-il]metil]carbamoil]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P41**, 85 mg, 0,15 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió 0,8 ml de TFA y la solución se agitó a TA durante 1 h. Se evaporó el disolvente y el exceso de TFA a presión reducida y el residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH. Después de la evaporación, se obtuvo N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi) piperidin-4-il]metil)azetidín-3-carboxamida (**E25**, 70 mg, rendimiento = 99 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 **EM (ES) (m/z):** 470,06 [M+H]⁺

25 **RMN ¹H (DMSO-*d*₆):** δ ppm 7,65 (t, 1H), 7,59-7,46 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,22-7,10 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,25 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,726-3,56 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 3H), 3,18 (s a, 2H), 3,09 (d, 2H), 1,38 (s a, 4H)

30 **Ejemplo 26: N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi) piperidin-4-il]metil)benzamida (**E26**)**



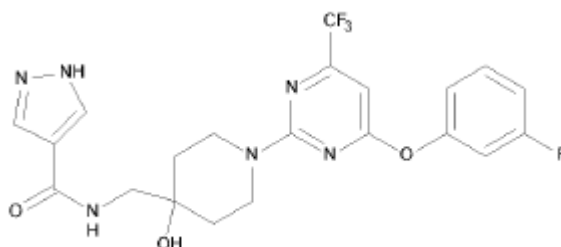
35 A una solución de ácido benzoico (16 mg, 0,135 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (27 mg, 0,057 mmol), HOBt (35 mg, 0,258 mmol) y TEA (36 µl, 0,258 mmol). Después de 20 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 50 mg, 0,129 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 8 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt

20/80) proporcionando N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)benzamida (**E26**, 50 mg, rendimiento = 79 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (ES) (m/z): 491,21 [M+H]⁺.

5 **RMN ¹H (DMSO-*d*₆):** δ ppm 8,31 (t, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,58-7,41 (m, 4H), 7,25 (dt, 1H), 7,20-7,08 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,29 (s a, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,30 (d, 2H), 3,16 (s a, 2H), 1,45 (s a, 4H)

Ejemplo 27: N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (E27**)**



10

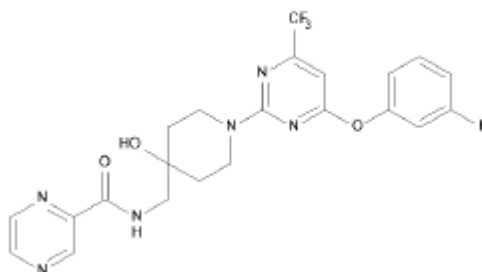
A una solución de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (14,5 mg, 0,135 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (27 mg, 0,057 mmol), HOBt (35 mg, 0,258 mmol) y TEA (36 µl, 0,258 mmol). Después de 20 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 50 mg, 0,129 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt) proporcionando N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida (**E27**, 30 mg, rendimiento = 48 %)

EM (ES) (m/z): 481 [M+H]⁺

15 **RMN ¹H (DMSO-*d*₆):** δ ppm 13,11 (s a, 1H), 8,21 (s a, 1H), 7,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 7,57-7,45 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20-7,05 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,88 (s a, 1H), 3,23 (d, 4H), 1,42 (s a, 4H)

20

Ejemplo 28: N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirazin-2-carboxamida (E28**)**



25

A una solución de ácido pirazincarboxílico (17 mg, 0,135 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (27 mg, 0,057 mmol), HOBt (35 mg, 0,258 mmol) y TEA (36 µl, 0,258 mmol). Después de 20 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 50 mg, 0,129 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt) proporcionando N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)pirazin-2-carboxamida (**E28**, 17 mg, rendimiento = 27 %)

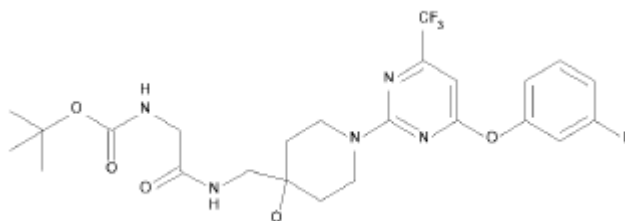
EM (ES) (m/z) 493,02 [M+H]⁺

30 **RMN ¹H (DMSO-*d*₆):** δ ppm 9,20 (d, 1H), 8,89 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 7,57-7,44 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,27 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,37 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 1,46 (s a, 4H)

35

Preparación 42: N-(((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil)carbamoil)metil)carbamato de *tert*-butilo (P42**)**

40

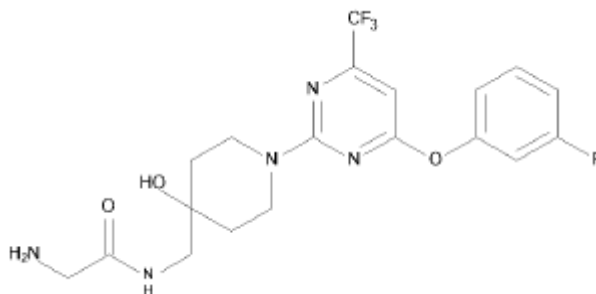


A una solución de N-Boc-Gly (22,6 mg, 0,129 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió EDC·HCl (27 mg, 0,057 mmol), HOBt (35 mg, 0,258 mmol) y TEA (36 µl, 0,258 mmol). Después de 20 min a TA, se añadió 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol (**E11**, 50 mg, 0,129 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt) proporcionando

N-[[{(1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi) piperidin-4-il]metil]carbamoi]metil]carbamato de *terc*-butilo (**P42**, 26 mg, rendimiento = 37 %)

EM (ES) (m/z): 544,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: 2-amino-N-((1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi)piperidin-4-il)metil]acetamida (E29**)**

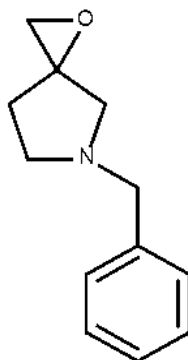


A una solución de N-[[{(1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi) piperidin-4-il]metil]carbamoi]metil]carbamato de *terc*-butilo (**P42**, 26 mg, 0,048 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA y la solución se agitó a TA durante 1 h. Se eliminaron el disolvente y el exceso de TFA a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX, lavando con MeOH y eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH. Proporcionando 2-amino-N-((1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxi)piperidin-4-il)metil]acetamida (**E29**, 18 mg, rendimiento = 84 %).

EM (ES) (m/z): 444,01 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): δ ppm 7,81 (s a, 1 H) 7,58 - 7,45 (m, 1 H) 7,25 (t, 1 H) 7,27 (t, 1 H) 7,22 - 7,09 (m, 2 H) 6,62 (s, 1 H) 4,71 (s, 1 H) 4,21 (s a, 2 H) 3,83 (s a, 2 H), 3,17 -2,96 (m, 4 H) 1,99 (s a, 2 H) 1,39 (s a, 4 H)

Preparación 43: 5-bencil-1-oxa-5-azaespiro[2.4]heptano (P43**)**



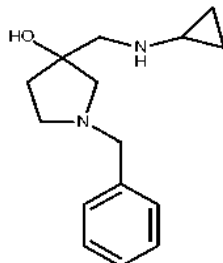
A una mezcla enfriada en hielo de NaH en dispersión al 60 % en aceite mineral (0,297 g, 7,42 mmol.) y yoduro de trimetilsulfoxonio (1,38 g, 6,28 mmol) se le añadió DMSO (5 ml) manteniendo la mezcla a 10 °C. Después de agitar durante 10 min a 10 °C, se le dejó alcanzar la TA y se dejó en agitación a esa temperatura durante 1 h. Se añadió una solución de 1-bencilpirrolidin-3-ona (0,92 ml, 5,71 mmol.) en DMSO (5 ml) mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 3 h a TA, se diluyó con Et₂O y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado. Se

separaron las fases y la acuosa se volvió a extraer con Et₂O. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El 5-bencil-1-oxa-5-azaespiro[2.4]heptano en bruto (**P43**, 850 mg, rendimiento = 79 %) se usó tal cual en la siguiente etapa.

EM (ES) (m/z): 427,2 [M+H]⁺.

5

Preparación 44: 1-bencil-3-[(ciclopropilamino)metil]pirrolidin-3-ol (P44)

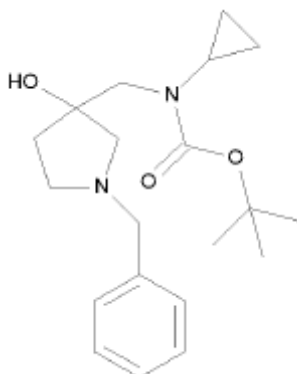


- 10 A una solución en agitación de 5-bencil-1-oxa-5-azaespiro[2.4]heptano (**P43**, 200 mg, 1,06 mmol) en MeOH (1 ml), a 0 °C, se le añadió gota a gota ciclopropilamina (0,15 ml, 2,11 mmol). Una vez se completó la adición, se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió con DCM, la fase acuosa se extrajo y después los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-bencil-3-[(ciclopropilamino)metil]pirrolidin-3-ol (**P44**, 160 mg, rendimiento = 61 %).

15

EM (ES) (m/z): 247,1 [M+H]⁺.

Preparación 45: N-[(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]-N-ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (P45)



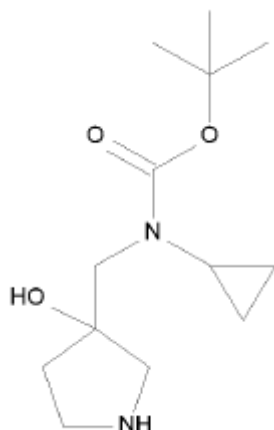
20

Se disolvió 1-bencil-3-[(ciclopropilamino)metil]pirrolidin-3-ol (**P44**, 160 mg, 0,649 mmol) en DCM (2 ml), se añadió TEA (0,14 ml, 0,974 mmol) seguido de una solución de Boc₂O (170 mg, 0,779 mmol) en DCM (1 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH₄Cl; la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 70/30) proporcionando N-[(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]-N-ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (**P45**, 110 mg, rendimiento = 50 %) en forma de un aceite incoloro.

25

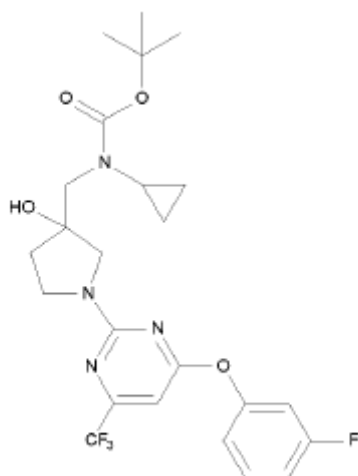
EM (ES) (m/z): 347,2 [M+H]⁺.

30 **Preparación 46: N-ciclopropil-N-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (P46)**



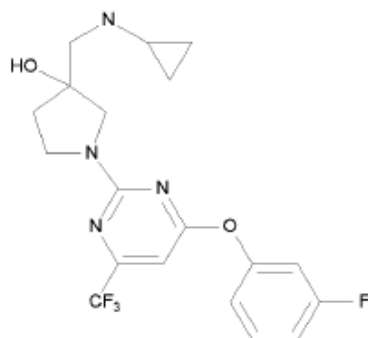
5 A una solución de N-[(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]-N-ciclopropilcarbamato de *tert*-butilo (**P45**, 110 mg, 0,317 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió formiato amónico (120 mg, 1,90 mmol) y Pd al 10 %/C (32 mg) a TA, después la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando N-ciclopropil-N-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P46**, 75 mg, rendimiento = 75 %), en forma de un aceite incoloro. **EM (ES) (m/z):** 257,2 [M+H]⁺.

10 **Preparación 47: N-ciclopropil-N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (P47)**



15 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 85 mg, 0,293 mmol), N-ciclopropil-N-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P46**, 75 mg, 0,293 mmol) y K₂CO₃ (53 mg, 0,381 mmol) se mezclaron en DMSO seco (2 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó. El material en bruto se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 85/15) proporcionando N-ciclopropil-N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (**P47**, 80 mg, rendimiento = 53 %). **EM (ES) (m/z):** 513,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (E30)

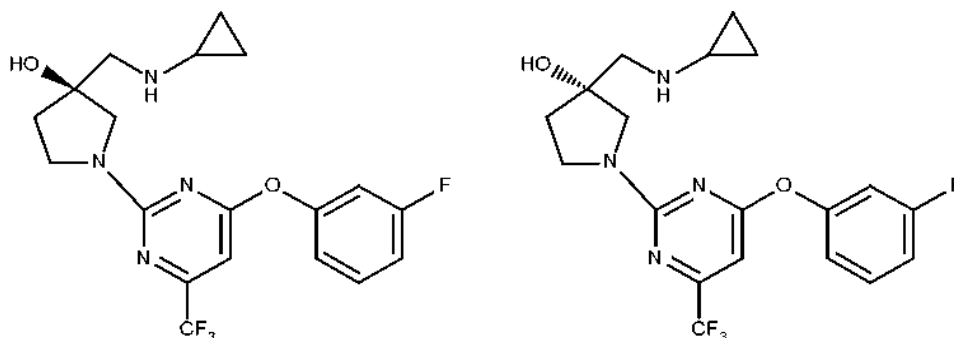


Se añadió TFA (0,3 ml) a una solución de N-ciclopropil-N-((1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxi)pirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**P47**, 60 mg, 0,117 mmol) en 3 ml de DCM. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (**E30**, 40 mg, rendimiento = 83 %) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (m/z): 413,18 [M+H]⁺

RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*): δ ppm 7,44-7,33 (m, 1H), 7,05 -6,89 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 3,91-3,66 (m, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,04-2,86 (m, 2H), 2,34-2,18(m, 1H), 2,02-1,78 (m, 3H), 0,60-0,35 (m, 4H)

Ejemplos 31 y 32: (3S o 3R)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (E31) y (3R o 3S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (E32)



Se sometió 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (**E30**, 30 mg) a HPLC preparativa quiral para separar los enantiómeros individuales.

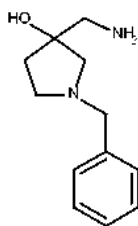
Condiciones y resultados de la HPLC preparativa:

Columna	Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ
Fase móvil	n-Hexano/(etanol + isopropilamina al 0,1 %) 75/25 % v/v
Caudal (ml/min)	14 ml/min
Detección DAD	220 nm
Bucle	2000 μl
Cantidad total	30 mg
Solubilización	30 mg en 3,5 ml (etanol/metanol 1/1)/n-Hex 70/30 % v/v = 8,6 mg/ ml
Inyección	17 mg/inyección

proporcionando:

(3S o 3R)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (**E31**, enantiómero individual: enantiómero 1, 8,4 mg, rendimiento =28 %) 100 % de ee
 (3R o 3S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxy)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (**E32**, enantiómero individual: enantiómero 2, 7,3 mg, rendimiento =24 %) 100 % de ee

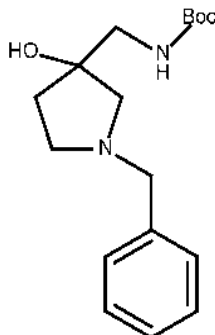
Preparación 48: 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidin-3-ol (P48)



A una solución en agitación de 5-bencil-1-oxa-5-azaespiro[2.4]heptano (**P43**, 850 mg, 4,49 mmol) en MeOH (5 ml), a 0 °C, se le añadió gota a gota NH₄OH ac. al 28 % (10 ml). Una vez se completó la adición, se eliminó el baño de hielo y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se recogió con DCM, la fase acuosa se volvió a extraer con DCM, los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron a presión reducida para obtener 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidin-3-ol (**P56**, 900 mg, rendimiento = cuant.).

EM (ES) (m/z): 207,1 [M+H]⁺.

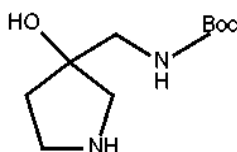
Preparación 49: N-[(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (P49**)**



Se disolvió 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidin-3-ol (**P48**, 900 mg, 4,49 mmol) en DCM (10 ml), se añadió TEA (0,94 ml, 6,74 mmol) seguido de una solución de Boc₂O (1,18 g, 5,39 mmol) en DCM (5 ml). La solución resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH₄Cl; la fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt) proporcionando N-[(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P49**, 470 mg, rendimiento = 34 %) en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (m/z): 307,2 [M+H]⁺.

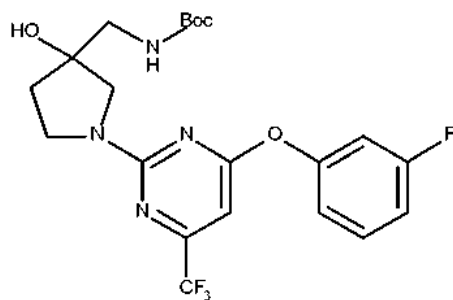
Preparación 50: N-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (P50**)**



A una solución de N-[(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P49**, 470 mg, 1,53 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió formiato amónico (580 mg, 9,20 mmol) y Pd al 10 %/C (155 mg) a TA, después se agitó la mezcla a temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a TA y se filtró a través de una capa de celite, lavando con MeOH. Se eliminó el disolvente a presión reducida proporcionando N-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (**P50**, 350 mg, rendimiento = cuant.), en forma de un aceite incoloro.

EM (ES) (m/z): 217,1 [M+H]⁺.

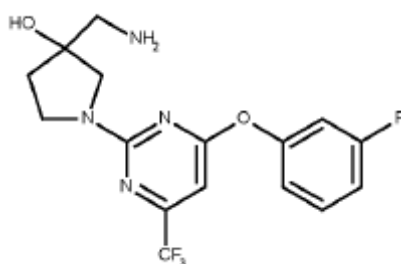
Preparación 51: N-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (P51**)**



2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 200 mg, 0,925 mmol), N-[(3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (**P50**, 291 mg, 0,925 mmol) y K_2CO_3 (166 mg, 1,203 mmol) se mezclaron en DMSO seco (4 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó varias veces con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 80/20) proporcionando N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**P51**, 200 mg, rendimiento = 46 %), en forma de un sólido de color blanco.

10 **EM (ES) (m/z):** 473,2 [M+H]⁺.

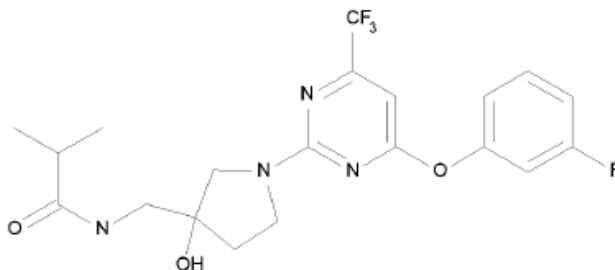
Ejemplo 33: 3-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (E33)



15 Se añadió TFA (0,32 ml) a una solución de N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (**P51**, 200 mg, 0,423 mmol) en 8 ml de DCM. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH_3 1 M en MeOH para proporcionar 3-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (**E33**, 160 mg, rendimiento = cuant.) en forma de un aceite incoloro.

20 **EM (ES) (m/z):** 373,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)-2-metilpropanamida (E34)

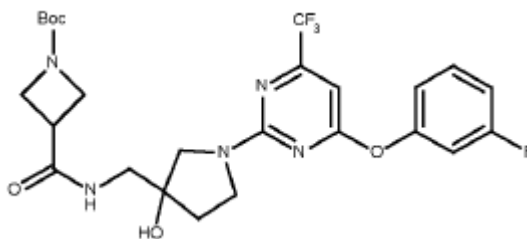


A una solución de ácido isobutírico (13 µl, 0,141 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió EDC HCl (30 mg, 0,155 mmol), HOBt (36 mg, 0,268 mmol) y TEA (37 µl, 0,268 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió 3-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (**E33**, 50 mg, 0,134 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a Cy/AcOEt 30/70) proporcionando N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)-2-metilpropanamida (**E34**, 59 mg, rendimiento = 95 %) en forma de un aceite incoloro.

30 **EM (ES) (m/z):** 443,24 [M+H]⁺.

35 **RMN ¹H (CLOROFORMO-d):** δ ppm 7,43-7,33 (m, 1H), 7,04-6,88 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 5,97 (s a, 1H), 3,78 (m, 7H), 2,64 (s, 1H), 2,44 (s a, 1H), 1,98 (s a, 2H), 1,26-1,12 (m, 6H)

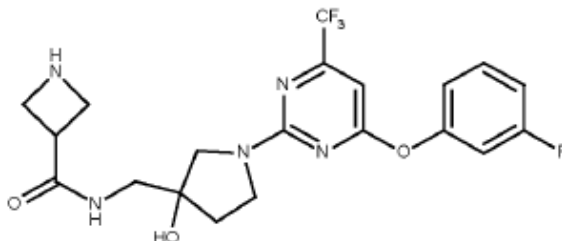
Preparación 52: 3-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamoi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P52**)



5 A una solución de ácido 1-Boc-azetidín-3-carboxílico (28 mg, 0,141 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió EDC HCl (30 mg, 0,155 mmol), HOBt (36 mg, 0,268 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,268 mmol). Después de 10 min a TA, se añadió 3-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol (**E33**, 50 mg, 0,134 mmol). La solución resultante se agitó a la misma temperatura durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre gel de sílice (eluyente: Cy a AcOEt) proporcionando 3-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamoi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P52**, 45 mg, rendimiento = 61 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (ES) (m/z): 556,10 [M+H]⁺

15 **Ejemplo 35:** N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)azetidín-3-carboxamida (**E35**)

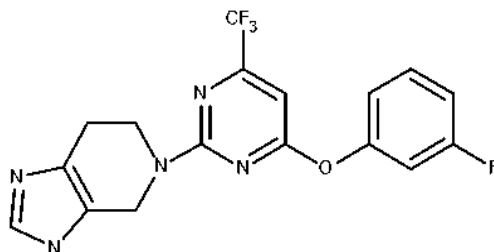


20 Se añadió TFA (0,3 ml) a una solución de 3-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]carbamoi]azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (**P52**, 45 mg, 0,081 mmol) en 3 ml de DCM. La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se cargó en un cartucho SCX eluyendo con NH₃ 1 M en MeOH para proporcionar N-((1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil)azetidín-3-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (**E35**, 36 mg, rendimiento = 98 %).

EM (ES) (m/z): 456,21 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 7,91 -7,80 (m, 1H), 7,57 -7,46 (m, 1H), 7,32 -7,20 (m, 1H), 7,20-7,08 (m, 2H), 6,68-6,59 (m, 1H), 5,04 (d, 1H), 3,69-3,45 (m, 3H), 3,45-3,28 (m, 6H), 3,21-3,08 (m, 1H), 1,93-1,68 (m, 2H)

30 **Ejemplo 36:** 4-(3-fluorofenoxi)-2-{3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-6-(trifluorometil)pirimidina (**E36**)

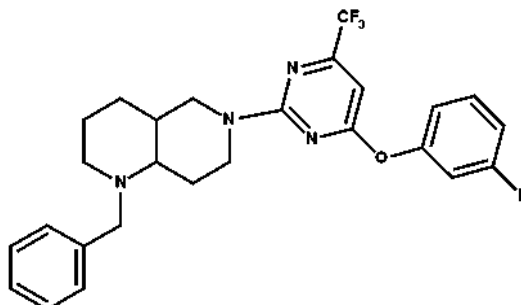


35 Una mezcla de clorhidrato de 3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridina (50 mg, 0,31 mmol), 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 91 mg, 0,31 mmol) y K₂CO₃ (98 mg, 0,713 mmol) en DMSO (0,5 ml) se calentó a 100 °C durante 1 h. Después de enfriar a TA, se añadieron EtOAc y agua y el producto se extrajo en fase orgánica. La fase orgánica se secó y se evaporó y el residuo se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: DCM a DCM/MeOH 90/10) proporcionando 4-(3-fluorofenoxi)-2-{3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-6-(trifluorometil)pirimidina (**E36**, 18 mg, rendimiento = 15 %) en forma de un sólido de color blanco.

EM (ES) (m/z): 380,11 [M+H]⁺

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 11,70 (s a, 1H), 7,61-7,48 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32-7,11 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 4,54 (s a, 2H), 3,95 (s a, 2H), 2,63 (s a, 2H)

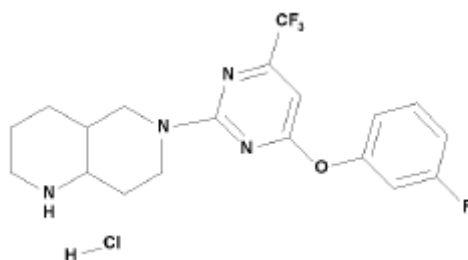
5 **Preparación 53: 1-bencil-6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina (P53)**



10 En un recipiente cerrado se calentó a 90 °C una mezcla de 1-bencil-decahidro-1,6-naftiridina (51 mg, 0,22 mmol), 2-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidina (**P2**, 65 mg, 0,22 mmol) y K₂CO₃ (39 mg, 0,29 mmol) en DMSO (0,9 ml) y se agitó 1,5 h a esta temperatura. Después de enfriar a TA, se añadieron EA y agua, la fase orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó; el producto en bruto se purificó por FC sobre columna de NH (eluyente: Cy a Cy/EA 90/10) proporcionando 1-bencil-6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina (**P53**, 56 mg, rendimiento = 52 %)

15 **EM (ES) (m/z):** 487,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: clorhidrato de 6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina (E39)



20

Etapa a

A una solución de 1-bencil-6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina (**P53**, 56 mg, 0,11 mmol) en MeOH (3,5 ml), se le añadió HCOONH₄ (44 mg) y Pd al 10 %/C (15 mg) a TA, después la mezcla se agitó a temperatura de reflujo. Después de 1,5 h la mezcla de reacción se filtró sobre celite y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM, la solución orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un material en bruto que se purificó por FC sobre cartucho de NH (eluyente: Cy a Cy/EA 60/40) para dar 6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina (24 mg)

30

Etapa b

Se disolvió 6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina (de la *etapa a*, 24 mg,) en DCM (0,1 ml) y se añadió HCl 2 N (0,031 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter y se secó al vacío para dar clorhidrato de 6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina (**E39**, 24 mg, rendimiento = 46 %)

35

EM (ES) (m/z): 397,17 [M+H]⁺.

RMN ¹H (DMSO-d₆): δ ppm 9,29 (s a, 1 H), 9,04 (s a, 1 H), 7,59 - 7,43 (m, 1 H), 7,33 - 7,03 (m, 3 H), 6,76 - 6,64 (m, 1 H), 4,76 - 3,15 (m, 6H), 3,10-2,81 (m, 2 H), 2,17-1,05 (m, 6 H)

40

Métodos biológicos

Puede determinarse la capacidad de los compuestos de fórmula I para inhibir los transportadores de dopamina usando los siguientes ensayos biológicos:

45

Medición de la afinidad por los transportadores DAT humanos, NET y SERT

5 Pueden determinarse las afinidades de los compuestos de la invención por el transportador de dopamina (DAT) humano, el transportador de norepinefrina (NET) humano y el transportador de serotonina (SERT) humano mediante los ensayos descritos a continuación. La afinidad se expresa en términos de constante de inhibición (K_i) de los compuestos de la invención por DAT, NET y SERT y se calcula normalmente a partir de los valores de CI_{50} obtenidos en experimentos de competición usando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng y Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22:3099, 1973). En el contexto de la presente invención, se usan valores de pK_i (correspondientes al antilogaritmo de K_i) en lugar de K_i ; el pK_i se estima únicamente para que sea preciso a aproximadamente 0,3 unidades logarítmicas.

Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) para la unión a DAT, NET y SERT humanosa) Preparación de la membrana

15 Se usaron células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de manera estable DAT humano (hDAT-CHO) o NET humano (hNET-CHO) o SERT humano (hSERT-CHO) para las preparaciones de membrana para los ensayos de unión a radioligando usando la técnica de ensayo de proximidad de centelleo (SPA). Cada línea celular se cultivó independientemente en mezcla nutritiva F-12K que contenía suero de ternero fetal (FBS) al 10 % complementado con 450 $\mu\text{g/ml}$ de G-418. Cuando las células alcanzaron una confluencia del 70-80 %, se añadió butirato de Na 3 mM al medio de cultivo. Tras 24 h de incubación, se retiró el medio de cultivo y se desprendieron las células con Versene (DAT) o mediante raspado (NET y SERT). La suspensión celular se centrifugó a 41.000 g durante 10 minutos a 4 °C. Los sedimentos resultantes se resuspendieron en 15 volúmenes de tampón enfriado en hielo (HEPES 20 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, pH 7,3), se homogeneizaron usando un homogeneizador Ultra Turrax y se centrifugaron como en el caso anterior. Los sedimentos de membrana resultantes se resuspendieron en hasta 15 volúmenes de tampón enfriado en hielo, se incubaron durante 20 minutos a 37 °C y se centrifugaron como en el caso anterior a 41.000 g. Los sedimentos de membrana finales se resuspendieron en 5-10 volúmenes de tampón enfriado en hielo, se dispensaron en alícuotas de 0,5 ml y se almacenaron a -80 °C hasta su uso. La concentración de proteína para cada preparación se determinó usando el kit de ensayo de proteínas de Bio-Rad.

b) Experimentos de unión de competición usando ensayo de proximidad de centelleo (SPA) para DAT, NET y SERT humanos

35 Se evaluó la afinidad de los compuestos de la invención por los transportadores DAT o NET o SERT humanos usando los ensayos de unión de [^3H]WIN-35.428 o [^3H]nisoxetina o [^3H]citalopram en membranas con DAT, NET o SERT humanos recombinantes con la tecnología SPA. El volumen final del ensayo fue de 50 μl en placas de 384 pocillos.

40 Resumiendo, se añadieron a la placa de ensayo 0,5 μl de compuesto de ensayo en DMSO puro o 0,5 μl de DMSO para la unión total (TB) o 0,5 μl de indatralina 1 mM (concentración final de 10 μM) para la unión no específica. Se añadieron a cada pocillo 50 μl de la mezcla para SPA, que contenía: 30 $\mu\text{g/ml}$ o 10 $\mu\text{g/ml}$ o 25 $\mu\text{g/ml}$ de membranas con DAT, NET o SERT, respectivamente; 5 nM de [^3H]WIN-35.428 o 5 nM de [^3H]nisoxetina o 1 nM de [^3H]citalopram, para el ensayo con DAT, NET y SERT, respectivamente; 2,5 mg/ml o 1 mg/ml o 4 mg/ml de perlas WGA-PVT para SPA (PerkinElmer, RPNQ0001, para el ensayo con DAT, NET y SERT, respectivamente. Todos los componentes se añadieron al tampón de ensayo (HEPES 20 mM, pH 7,4, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, Pluronic F-127 al 0,01 %). Se usó BSA al 0,02 % para la unión solo a DAT.

50 Las placas se sellaron con Topseal A y se centrifugaron 1 min, 800 rpm. Las placas se cargaron en un lector de placas 1450 Microbeta Trilux (Perkin-Elmer) y se contó la radiactividad tras incubación al menos 4 h o una noche a temperatura ambiente. El ajuste de la curva y las estimaciones de la CI_{50} se llevan a cabo usando un modelo de cuatro parámetros en XLfit (IDBS, Guilford, R. U.) para Microsoft Excel (Microsoft, Redmond, WA).

Ensayo funcional de captación en células hDAT-CHO

55 Se midió la potencia de los compuestos de la invención para bloquear la función de DAT usando un ensayo de captación en una línea celular CHO recombinante que expresa DAT humano (hDAT-CHO). La potencia se mide en términos de pCI_{50} probando la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la captación de [^3H]dopamina en células DAT-CHO usando la tecnología SPA en formato de 384 pocillos.

60 Resumiendo, en los días del experimento, se desprendieron las células hDAT-CHO usando Versene y se añadieron (75.000 células/ml) a la mezcla para SPA, que contenía los siguientes componentes en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, NaCl 145 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM y 1 g/l de glucosa, pH 7,3): Pluronic F127 al 0,02 % p/v, 2 mg/ml de perlas para obtención de imágenes de SPA (RPNQ0260, PerkinElmer), pargilina 10 μM y 80 nM de [^3H]dopamina. Se añadieron 50 μl /pocillo de la mezcla de SPA a placas de 384 pocillos que contenían 0,5 μl /pocillo del compuesto de ensayo en DMSO puro o 0,5 μl de DMSO (control de captación) o 0,5 μl del inhibidor convencional, indatralina (a una concentración final de 10 μM en el ensayo). Las placas se sellaron con Topseal A y se leyeron

usando el instrumento Viewlux (Perkin-Elmer) a intervalos de tiempo de 15-30 min. Para el análisis de datos se usa la primera señal más alta.

Medición del efecto en el canal hERG mediante el registro de corriente de cola usando Rapid ICE™ *in vitro*

5 Se evaluó la potencia de los compuestos de la invención para inhibir la corriente de cola del canal de potasio ERG humano (hERG) en una línea celular HEK293 recombinante transfectada de manera estable con ADNc de hERG usando el ensayo Rapid ICE™ (electrofisiología de canal iónico rápida). Rapid ICE™ es un ensayo de pinzamiento zonal que utiliza el sistema PatchXpress 7000A (Molecular Devices Corporation) o el sistema QPatch HTX (Sophion Bioscience A/S).

15 Brevemente, se cultivan células durante 24 a 72 horas antes de los registros en medio esencial mínimo complementado con FBS al 10 %, aminoácidos no esenciales al 1 %, piruvato de sodio al 1 %, L-glutamina 2 mM. El día del experimento, se desprendieron las células con TrypLE y se prepararon para su carga en el instrumento. Para PatchXpress, se suspendieron las células finalmente en 150 µl de tampón extracelular, mientras que para QPatch, las células se resuspendieron en 7 ml de medio asérico que contenía Hepes 25 mM e inhibidor de tripsina de soja y se colocaron inmediatamente en el tanque de almacenamiento de células de la máquina. La composición del tampón extracelular es (en mM): NaCl 137; KCl 4; CaCl₂ 1,8; MgCl₂ 1,0; D-glucosa 10; ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etanosulfónico (HEPES) 10; pH 7,4 con NaOH 1 M. La composición de la solución de la pipeta es (en mM): KCl 130; MgCl₂ 1,0; bis(β-aminoetil éter) de etilenglicol-ácido N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) 5; MgATP 5; HEPES 10; pH 7,2 con KOH 1 M. El protocolo de voltaje incluye las siguientes etapas: etapa de -80 mV a -50 mV durante 200 ms, +20 mV durante 4,8 s, etapa de -50 mV durante 5 s y después una etapa de mantenimiento del potencial de -80 mV. Los compuestos de la invención se disolvieron en DMSO y se diluyeron en tampón extracelular para lograr concentraciones de ensayo finales (0,1, 1 y 10 µM) en DMSO al 0,1 %. Se llevó a cabo el protocolo de voltaje y se registró de manera continua durante el experimento. El vehículo, correspondiente a DMSO al 0,1 % en tampón extracelular, se aplicó posteriormente durante 3 min, seguido de la sustancia de ensayo por triplicado. El tiempo de exposición combinado estándar fue de 5 min. Se usaron los promedios de los valores de amplitud de la corriente de cola registrados de 4 pulsos de voltaje secuenciales para calcular para cada célula, el efecto de la sustancia de ensayo, calculando la corriente residual (% del control) en comparación con el pretratamiento con el vehículo. Los datos se comunican como % de inhibición para cada concentración ensayada y los valores de CI₅₀ se estimaron usando el programa informático DataXpress o QPatch. Se ensayaron al menos dos células, o más si los resultados eran divergentes.

35 Se ensayaron compuestos representativos de la presente invención de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con resultados como los listados en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Ejemplo	pCI ₅₀			
	DAT	NET	SERT	hERG
1	8,46	7,00	4,87	6,6
2	8,80	7,57	4,77	6,7
3	8,13	6,42	4,67	6,0
4	7,38	6,19	<4	6,1
5	8,33	6,61	4,63	5,7
6	6,89	5,94	4,49	<5
7	8,06	6,53	5,53	5,8
8	7,66	6,29	5,22	6,8
9	7,91	6,02	4,95	-
10	7,18	5,33	<4	-
11	8,72	6,46	5,12	5,8
12	8,56	6,84	5,06	-
13	8,31	6,40	5,14	5,4
14	8,82	6,93	6,22	-
15	9,04	7,24	6,18	-
16	7,81	6,01	5,84	-
17	8,17	6,49	5,68	-
18	9,05	7,51	5,21	6,0
19	8,02	6,10	6,44	6,1
20	8,39	6,50	5,29	-
21	7,84	4,75	<4	<5
22	7,58	5,76	<4	-
23	7,75	5,55	<4	-
24	7,42	5,04	<4	-
25	8,30	5,70	4,45	<5

26	7,65	<4	<4	5,5
27	7,72	5,65	4,46	5,3
28	7,86	5,96	<4	5,5
29	8,22	5,77	4,72	5,4
30	8,72	6,78	4,46	-
31,32	8,75	6,86	4,46	5,7
	8,47	6,63	4,36	-
33	8,86	6,52	4,72	5,8
34	6,50	4,72	<4	-
35	8,25	6,56	4,48	-
36	7,90	6,01	<4	5,6
39	8,90	7,51	5,52	6,2

Referencias

1 Wise RA, Annu Rev Neurosci. 1996; 19: 319-340

5 2 Cohen NJ et al., Psychopharmacologia. 1971; 22(3): 282-294

3 Leibowitz SF et al., Brain Res Bull. 1986; 17(5): 681-689.

4 Hartmann E et al., Psychopharmacology (Berl). 1976 10; 50(2): 171-175

5 Lader MH, J Clin Psychiatry. 1996; 57 Supl. 2: 39-44

6 Montejo-González AL et al., J Sex Marital Ther. 1997; 23(3): 176-194

10 7 Olfson M et al., Arch Gen Psychiatry. agosto de 2006; 63(8): 865-872

8 Dworkin N, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2005; 44(6): 510

9 Denolle T et al., Clin Pharmacol Ther. 1999; 66(3): 282-287

10 Nieoullon A, Prog Neurobiol. 2002; 67(1): 53-83

11 Cornish RS et al., Pharm Res. 2005; 22(4): 603-612

15 12 Cook EH Jr et al., Am J Hum Genet. 1995; 56(4): 993-998

13 Van Gaalen MM et al., Biol Psychiatry. 2006; 60(1): 66-73

14 Yoon et al., J Neurol Sci. 2007; 255(1-2): 50-56

15 Cheon et al., Psychiatry Res. 2004; 130(1): 85-95

16 Kim CH et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003; 30(12): 1637-1643

20 17 Grigorenko EL et al., Aggress Behav. 2010; 36(3): 158-176

18 Amsterdam et al., J Affect Disord. 2012; 141(2-3): 425-431

19 Hsiao et al., Psychiatry Res. 2013; 211(1): 72-77

20 Baldwin DS et al., Br J Psychiatry. 2013; 202: 396-397

21 Abler B et al., Neuropsychopharmacology. 2011; 36(9): 1837-1847

25 22 Segman et al., Mol Psychiatry. 2002; 7(8): 903-7

23 Devos D et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78(5): 470-475

24 Espay et al., Neurology. 2011; 76(14): 1256-1262

25 Auriel et al., Clin Neuropharmacol. 2006; 29(1): 15-17

26 Baumann MH et al., J Pharmacol Exp Ther. 1994; 271(3): 1216-1222

30 27 Rothman RB et al., Pharmacol Biochem Behav. 1991; 40(2): 387-397

28 Wang GJ et al., Obesity (Silver Spring) 2011; 19(8): 1601-1608

29 Michaelides M et al., Int Rev Psychiatry. 2012; 24(3): 211-218

30 Bello et al., Brain Res Bull. 2006; 70(4-6): 422-429

31 Shinohara M et al., J Psychiatry Neurosci. 2004; 29(2): 134-137

35 32 Slama et al., Diabete Metab. 1978; 4(3): 193-199

33 Remy P et al., Curr Opin Neurol. 2003; 16 Supl. 2: S37-41

34 Berrios GE, Compr Psychiatry 1990; 31(2): 140-151

35 Harris JD, Curr Opin Support Palliat Care 2008; 2(3): 180-186

36 Lacerda et al., J Cardiovasc Electrophysiol. 2010; 21(3): 301-310

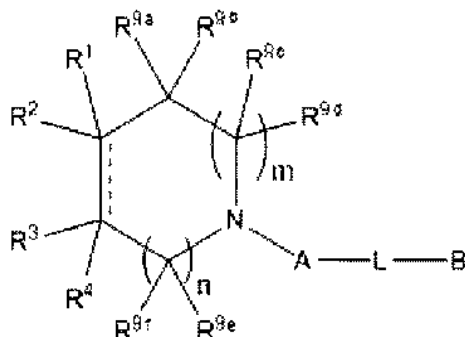
40 37 Campbell VC et al., J Pharmacol Exp Ther. 2005; 315(2): 631-640

38 Zou MF et al., J Med Chem. 2006; 49(21): 6391-6399

39 Li SM et al., J Pharmacol Exp Ther. 2011; 336(2): 575-585

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I,



5

donde:

- 10 A se selecciona entre fenilo y heteroarilo;
 B se selecciona entre fenilo y heteroarilo;
 L es un enlazador seleccionado entre alquileo y O;
 R^1 se selecciona entre H, alquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)_qalquilo, COR⁵, CONR⁵R⁶, COOR⁵, CH₂OH, OH, F y Cl;
 R^2 se selecciona entre NR⁷R⁸, CR¹¹R¹²NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, (CR¹¹R¹²)₂NR⁷R⁸ y (CR¹¹R¹²)₃NR⁷R⁸, en donde R^1 es alquilo, alcoxi, CH₂OH, COR⁵, CONR⁵R⁶ o COOR⁵ cuando R^2 es NR⁷R⁸;
 15 R^3 se selecciona entre H, alquilo, alcoxi, NR⁷R⁸, CH₂OH, OH, F y Cl;
 o R^2 y R^3 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo, donde el heterociclilo o el heteroarilo contienen al menos un miembro en el anillo seleccionado entre N y NR¹³, con la condición de que cuando R^2 y R^3 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo, L es O;
 20 con la condición de que cuando R^1 es H, o
 R^2 y R^3 se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo; o
 R^3 se selecciona entre alquilo, alcoxi, NR⁷R⁸, CH₂OH, OH, F y Cl;
- 25 R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo;
 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y C(O)R¹⁰, en donde cuando R^7 es C(O)R¹⁰, R^8 es H o alquilo; o R^7 y R^8 pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;
 R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} y R^{9f} se seleccionan independientemente entre H y alquilo;
 30 R^{10} se selecciona entre alquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;
 ---- está ausente o representa un enlace, en donde cuando ---- es un enlace R^1 y R^4 están ausentes;
 m es 0, 1 o 2;
 n es 0, 1 o 2;
 siempre que la suma de m y n sea 0, 1 o 2;
- 35 q es 1 o 2;
 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;
- 40 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono (C₃-C₇); el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, alquilo, alcoxi, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl y NR¹³R¹⁴;
 el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;
- 45 alquileo es un radical alquilo de cadena lineal C₁₋₃ bivalente o un radical alquilo ramificado C₃₋₄ bivalente, donde el alquileo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, heterociclilo, alcoxi, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;
- 50 heterociclilo es un anillo monocíclico que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene, cuando sea posible, 1 o 2 miembros en el anillo seleccionados independientemente entre N, S, O y NR¹³ y de 2 a 5 átomos de carbono; el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, oxo, OH, F, Cl, -CN,

OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

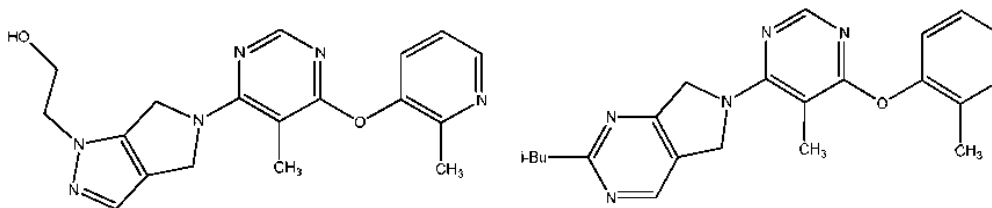
heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo independientemente seleccionados entre N, NR¹³, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, alquilo, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo sus enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas), sales y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables;

donde el compuesto de fórmula I no es:



2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde cuando R² y R³ se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un heterociclilo o un heteroarilo, la suma de m y n es 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde:

R¹ se selecciona entre alquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)_nalquilo, COR⁵, CONR⁵R⁶, COOR⁵, CH₂OH, OH, F y Cl;

R² se selecciona entre NR⁷R⁸, CONR⁷R⁸, CR¹¹R¹²NR⁷R⁸, (CR¹¹R¹²)₂NR⁷R⁸ y (CR¹¹R¹²)₃NR⁷R⁸;

R³ se selecciona entre H y alquilo;

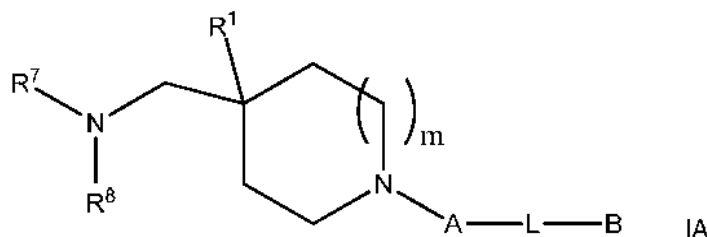
R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo;

---- está ausente.

4. El compuesto de la reivindicación 1 donde n es 1 y m es 0 o 1.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R¹¹ y R¹² son todos H.

6. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula IA,



donde:

A se selecciona entre fenilo y heteroarilo;

B se selecciona entre fenilo y heteroarilo;

L es un enlazador seleccionado entre alquileno y O;

R¹ se selecciona entre CH₂OH, OH, F y Cl;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo y C(O)R¹⁰, en donde cuando R⁷ es C(O)R¹⁰, R⁸ es H o alquilo; o R⁷ y R⁸ pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo;

R¹⁰ se selecciona entre alquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo;

m es 0 o 1;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo, heterociclilo, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo,

alcoxi, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono (C₃-C₇); el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, alquilo, alcoxi, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

heterociclilo es un anillo monocíclico que está saturado o parcialmente insaturado, que contiene, cuando sea posible, 1 o 2 miembros en el anillo seleccionados independientemente entre N, S, O y NH y de 2 a 5 átomos de carbono; el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, oxo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

heteroarilo es un anillo aromático de 5 o 6 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo independientemente seleccionados entre N, NR¹³, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, alquilo, OH, -CN, CF₃, COOR¹³, CONR¹³R¹⁴, F, Cl, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H y alquilo;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo sus enantiómeros, diaestereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6 donde m es 1.

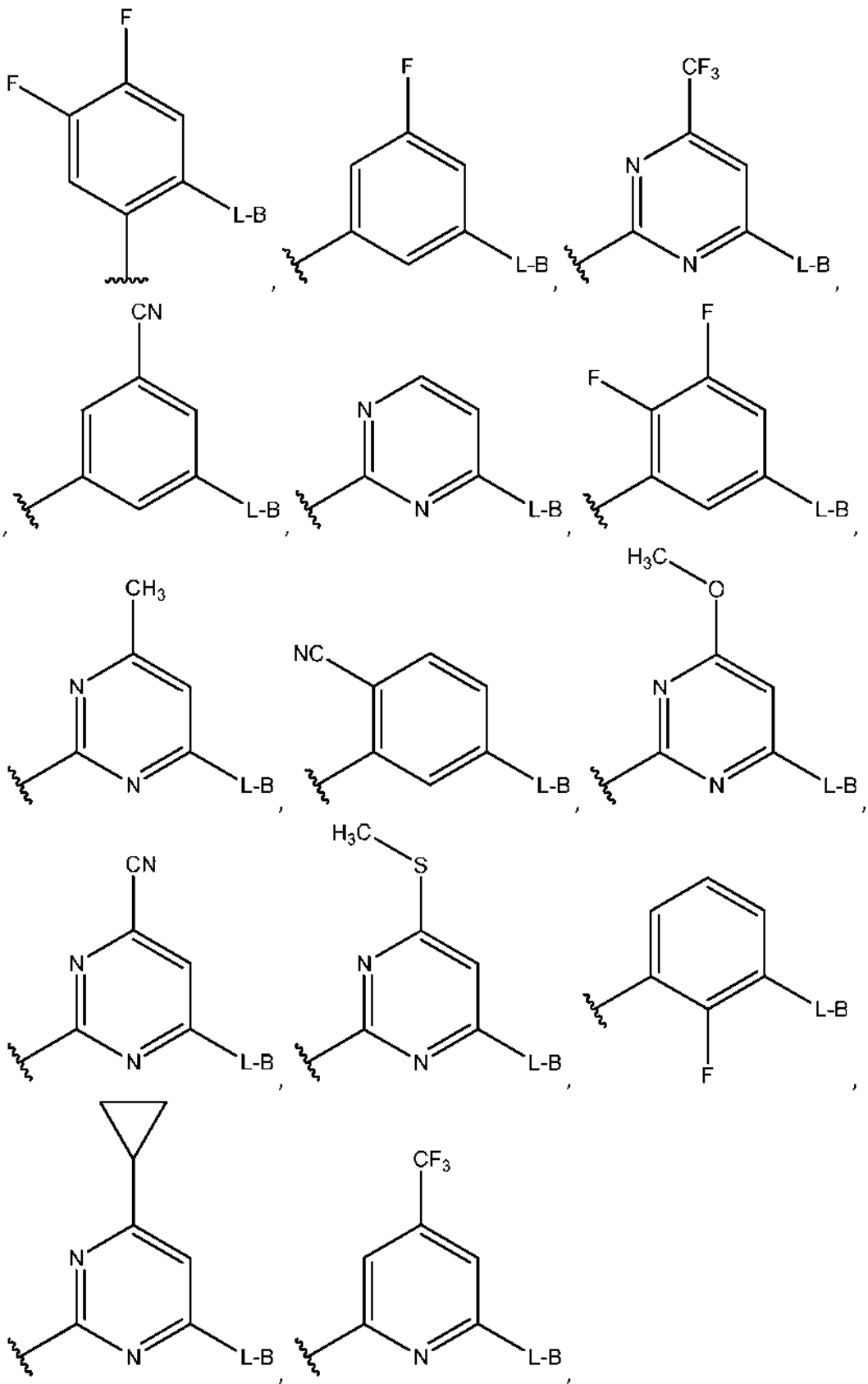
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde R¹ es OH y/o L es O.

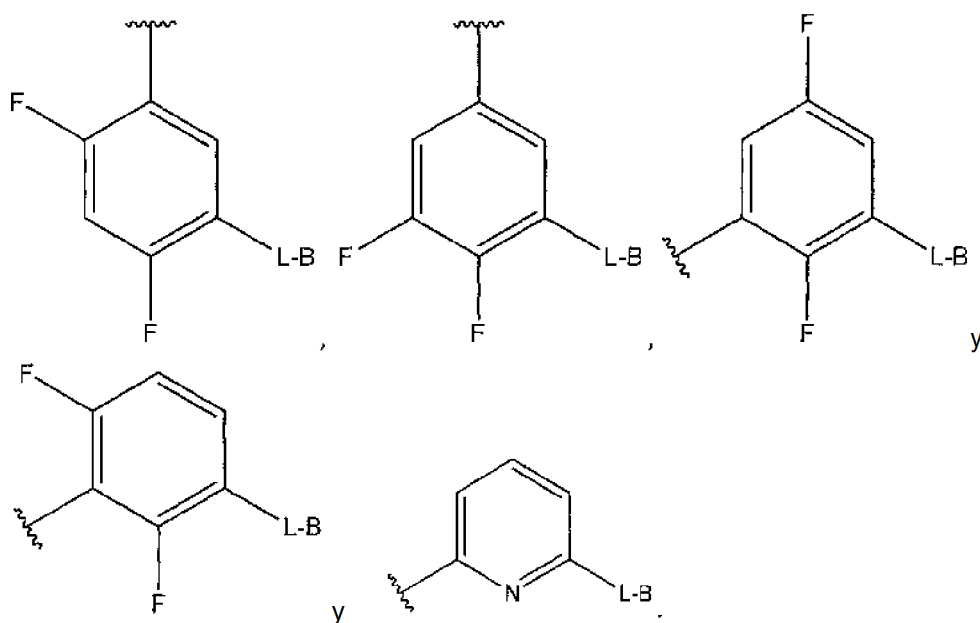
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 donde:

(i) A es fenilo, piridilo o pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴; o

(ii) A es fenilo, 2-piridilo o 1,3-pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, F, Cl, -CN y CF₃; o

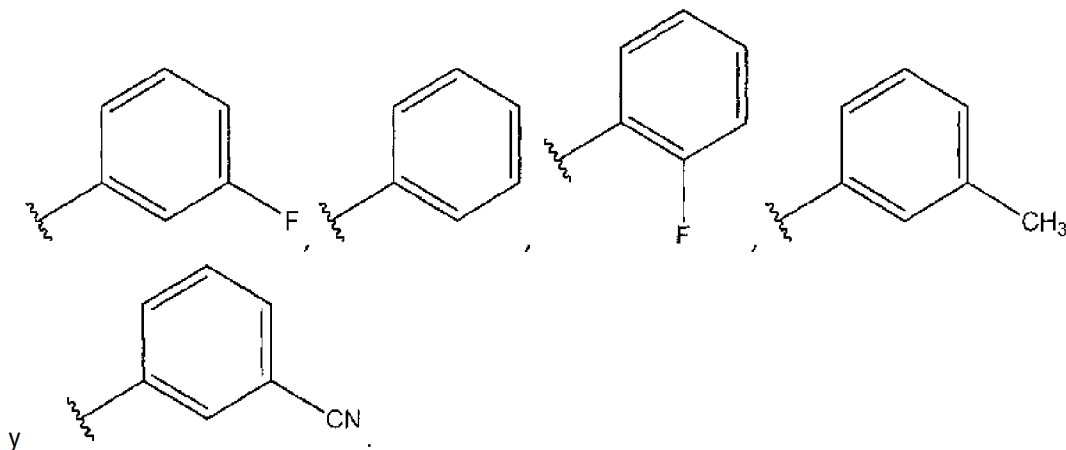
(iii) A se selecciona entre el grupo que consiste en:





10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde:

- 5 (i) B es fenilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, cicloalquilo, heterociclo, alcoxi, S-alquilo, S(O)alquilo, S(O)₂alquilo, OH, F, Cl, -CN, OCF₃, CF₃, NR¹³COR¹⁴ y NR¹³R¹⁴; o
 (ii) B se selecciona entre el grupo que consiste en:



10

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

- 15 4-[(dimetilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piperidin-4-ol;
 4-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[[ciclopropil(metil)amino]metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-[(metilamino)metil]piperidin-4-ol;
 4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 20 4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 4-[(*terc*-butilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 1-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il)metil]pirrolidin-2-ona;
 4-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-ol;
 25 {4-fluoro-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanamina;
 4-(aminometil)-1-[3-fluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2,5-difluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;

- 4-(aminometil)-1-(2-fluoro-3-fenoxifenil)piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2-fluoro-3-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[2,3-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 4-(aminometil)-1-[3,4-difluoro-5-(3-fluorofenoxi)fenil]piperidin-4-ol;
 5 {4-amino-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}metanol;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-metilpropanamida;
 2-ciclopropil-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-2-(propan-2-iloxi)acetamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 10 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)azetidín-3-carboxamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)benzamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)pirazin-2-carboxamida;
 15 2-amino-N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-4-hidroxipiperidin-4-il}metil)acetamida;
 3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 (3S)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 (3R)-3-[(ciclopropilamino)metil]-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 3-(aminometil)-1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-ol;
 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il}metil)-2-metilpropanamida;
 20 N-({1-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-3-hidroxipirrolidin-3-il}metil)azetidín-3-carboxamida;
 4-(3-fluorofenoxi)-2-{3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]piridin-5-il}-6-(trifluorometil)pirimidina;
 6-[4-(3-fluorofenoxi)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-decahidro-1,6-naftiridina;

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 25 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia.
- 35 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección, una enfermedad o un trastorno seleccionados entre disfunción sexual, trastornos afectivos, ansiedad, depresión, síndrome de Tourette, síndrome de Angelman, trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), obesidad, dolor, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento, trastornos del SNC, trastornos del sueño, narcolepsia, trastorno de conducta, abuso de sustancias (incluyendo abandono del tabaquismo), trastornos alimentarios, fatiga crónica o persistente y trastorno del control de impulsos.
- 40 15. El compuesto para su uso según la reivindicación 14, en donde dichos afección, enfermedad o trastorno se seleccionan entre trastorno por déficit de atención (TDA), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de atracones compulsivos y fatiga asociada a una afección seleccionada entre el grupo que consiste en síndrome de fatiga crónica, síndrome de fatiga posviral, VIH, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miastenia grave, sarcoidosis, cáncer, tratamiento de quimioterapia, enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, espondiloartropatía, fibromialgia, artritis, enfermedades infecciosas, diabetes, trastornos alimentarios, enfermedad de Parkinson, trastornos del sueño, ictus, trastornos del estado de ánimo, abuso de drogas
- 45 y abuso de alcohol.