(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 715 682**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	***C07D 211/34***	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	***C07D 211/58***	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	***A61K 31/445***	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	***A61K 31/4468***	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	***A61K 31/454***	(2006.01)
C07D 249/04	(2006.01)		
C07D 451/04	(2006.01)		
C07D 263/38	(2006.01)		
C07D 265/30	(2006.01)		
C07D 211/26	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2013** **PCT/IB2013/061047**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14097151**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2013** **E 13828825 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018** **EP 2935249**

(54) Título: **Inhibidores de la autotaxina**

(30) Prioridad:

19.12.2012 US 201261739214 P
15.03.2013 US 201361787796 P
13.11.2013 US 201361903928 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2019

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

FURMINGER, VIKKI;
HUGHES, OWEN;
THOMSON, CHRISTOPHER;
LEGRAND, DARREN, MARK y
STANLEY, EMILY

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 715 682 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

Inhibidores de la autotaxina

Área técnica

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de la autotaxina, a composiciones farmacéuticas y medicamentos que los contienen y a su uso en enfermedades y trastornos mediados por autotaxina. En este documento se dan a conocer también procesos para la preparación de estos nuevos compuestos.

Antecedentes

La autotaxina (ATX), también conocida como ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (ENPP2), es una ectoenzima segregada que se sabe que posee actividad lisofosfolipasa D (Umezu-Goto *et al.,* 2002), y es responsable de la producción del mediador lipídico bioactivo ácido lisofosfatídico (LPA) mediante la hidrólisis de lisofosfatidilcolina (LPC) (Tokumura *et al*., 2002). LPA está muy implicado en la patogenia de varias enfermedades fisiopatológicas, que incluyen cáncer (Liu *et al.,* 2009; Mills & Moolenaar, 2003), dolor neuropático (Inoue *et al.,* 2004) y fibrosis (Tager *et al.,* 2008). Después de la producción del LPA, los lípidos se unen a receptores específicos acoplados a proteínas G de los cuales se conocen siete isoformas (Noguchi *et al*., 2009). La unión de LPA activa múltiples vías de señalización (Mills & Moolenaar, 2003) incluidas la migración (van Dijk *et al*., 1998), la proliferación y la supervivencia celulares (Brindley, 2004). Otras respuestas celulares incluyen la contracción del músculo liso, la apoptosis y la agregación plaquetaria (Tigyi & Parrill, 2003).

ATX se identificó originalmente como un factor estimulante de la motilidad celular después del aislamiento de células de melanoma A2058 humano (Stracke *et al.,* 1992). El trabajo posterior sobre la enzima se enfocó en su papel como factor de motilidad debido a su expresión aberrante en muchos tipos de cáncer incluidos el cáncer de mama y renal (Stassar *et al.,* 2001), el linfoma de Hodgkin (Baumforth *et al.,* 2005), el linfoma folicular (Masuda *et al*., 2008), así como la fibrosis de pulmón y de riñón (Hama *et al*., 2004). Diez años después de su descubrimiento, ATX se caracterizó como una lisofosfolipasa (lisoPLD) segregada (Tokumura *et al*., 2002; Gesta *et al*., 2002). Desde entonces ratones con el gen de ATX suprimido han demostrado que el eje de señalización ATX-LPA desempeña un papel vital durante el desarrollo embrionario del sistema cardiovascular y nervioso (Tanaka *et al*., 2006; van Meeteren *et al*., 2006), lo que resulta en letalidad embrionaria precoz (Bachner *et al*., 1999).

ATX pertenece a una familia de proteínas denominadas nucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa (NPP), codificadas por el gen ENPP. La familia consta de siete enzimas relacionadas estructuralmente (ENPP 1-7) conservadas en los vertebrados, que están numeradas en función de su descubrimiento. Originalmente fueron definidas por su capacidad para hidrolizar los enlaces pirofosfato o fosfodiéster de varios nucleótidos y derivados de nucleótidos *in vitro* (Stefan *et al*., 1999; Goding *et al*., 1998; Gijsbers *et al*., 2001), aunque ENPP2 y los ésteres fosfato de colina (ENPP6 & 7) tienen actividad específica para otras moléculas extracelulares no nucleotídicas. ENPP2 (ATX) es única dentro de la familia porque es la única proteína segregada, mientras que otros miembros de ENPP son proteínas transmembrana (Stefan *et al*., 2005).

Los documentos WO02/100352 (Merck) y WO 02/080928 (Merck) se refieren a antagonistas de los receptores N-sustituidos heterociclo-no aril amidil NMDA/NR2B para usar en el tratamiento o la prevención de las migrañas.

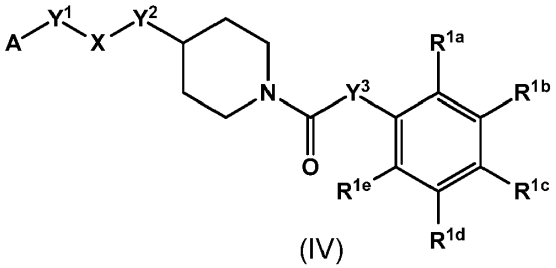
Los documentos WO2010/115491 (Merck) y WO 2009/046841 (Merck) se refieren a derivados de piperidina y piperazina como inhibidores de ATX.

Los documentos WO2010/112116 (Merck) y WO 2010/112124 (Merck) se refieren a compuestos heterocíclicos como inhibidores de ATX y el documento WO 2011/044978 (Merck) se refiere a derivados de sulfóxido para usar en el tratamiento de tumores.

Por consiguiente, existe la necesidad de otros inhibidores potentes de ATX.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV)

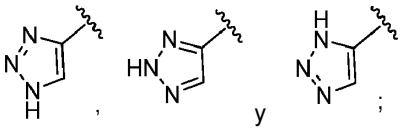


(IV)

,

o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre



Y[1] es $-(CH_2)_m-$;

X se elige entre -C(=O)-NH-;

Y[2] es $-(CH_2)_n-$;

m se elige entre 2, 3 y 4, y n se elige entre 0 y 1;

Y[3] es $-O-(CH_2)-$,

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con

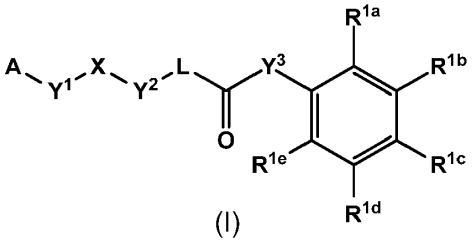
(a) R^{1b} y R^{1d} son cloro y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; o

(b) R^{1b} es CN; R^{1d} es CF_3 o OCF_3; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

En otros aspectos, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y combinaciones que contienen compuestos del primer aspecto, y también da a conocer dichos compuestos del primer aspecto para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX.

Descripción de las realizaciones

En la realización 1 de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

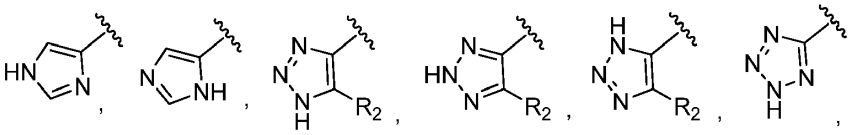


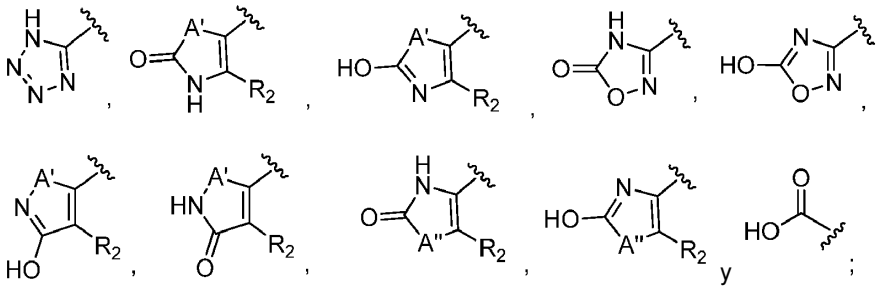
(I)

,

o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre





A' se elige entre O, S y NR^{2a};

A" se elige entre O y S;

Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ o -CH=CH-;

X se elige entre -C(=O)-, $-N(R^3)-C(=O)-$, $-C(=O)-N(R^3)-$, $-N(R^3)-$ y $-CH_2-$;

Y^2 es $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$;

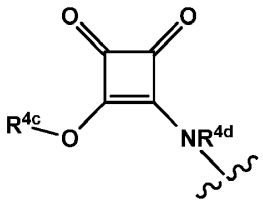
m se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

en donde, cuando Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ y A no es HO-C(=O)-, la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 5; y

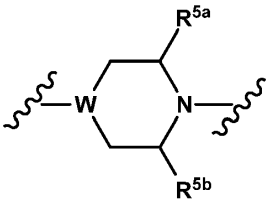
en donde, cuando Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ y A es HO-C(=O)-, la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 7; o

$A-Y^1-X-$ es

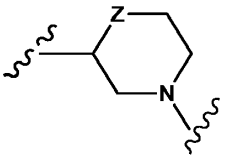


;

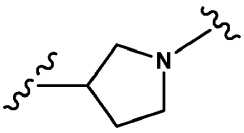
L se elige entre



,

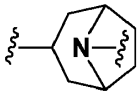


,

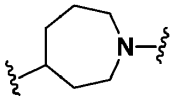


,

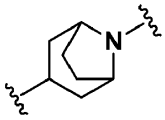
;



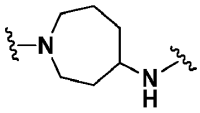
;



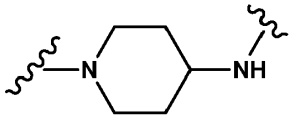
;



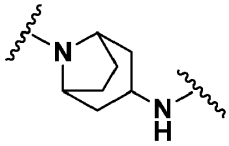
;



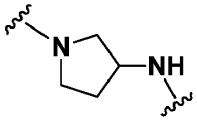
;



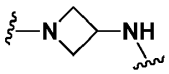
;



;



;



;

W es CH o N;

Z se elige entre CH_2, O y NR^{5c};

Y^3 se elige entre -O-($CR^{6a}R^{6b}$)-, -($CR^{6c}R^{6d}$)-O-, -CH=CH-, -$CR^{6e}R^{6f}$-$CR^{6g}R^{6h}$-, y -O-($CR^{6i}R^{6j}$-$CR^{6k}R^{6l}$)-;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} es halógeno; R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1b} es halógeno; R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; R^{1c} es halógeno; y R^{1a} y R^{1e} son H;

(c) R^{1b} es alquilo C_{1-4}; R^{1d} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} o CN; R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(d) R^{1b} es CN; R^{1d} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(e) R^{1b} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; y R^{1d} es H o CN;

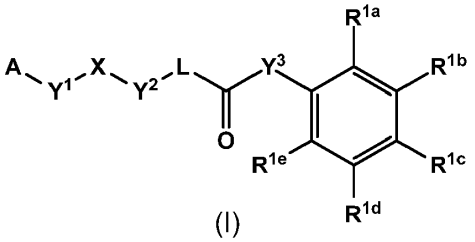
(f) R^{1a} es halógeno; R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H;

(g) R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H; y R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o H;

R^2 se elige entre H, alquilo C_{1-4} y halógeno;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R^{6i}, R^{6j}, R^{6k} y R^{6l} se eligen independientemente entre H y alquilo C_{1-4}.

En la realización 1.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

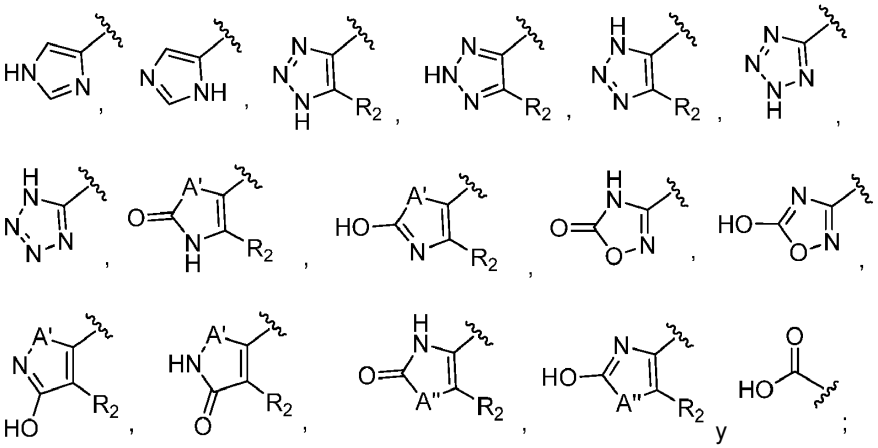


(I)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre



A' se elige entre O, S y NR^{2a};

A" se elige entre O y S;

Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ o -CH=CH-;

X se elige entre -C(=O)-, $-N(R^3)-C(=O)-$ y $-C(=O)-N(R^3)-$;

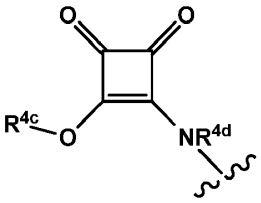
Y^2 es $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$;

m se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

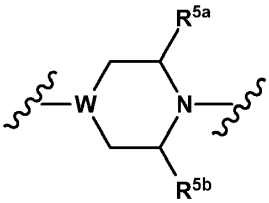
en donde, cuando Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ y A no es HO-C(=O)-, la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 5; y en donde, cuando Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ y A es HO-C(=O)-, la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 7; o

$A-Y^1-X-$ es

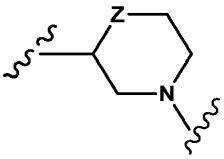


;

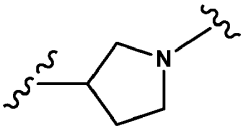
L se elige entre



,

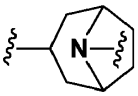


,

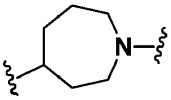


,

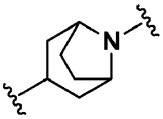
;



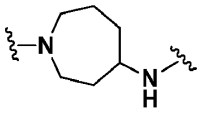
;



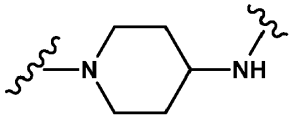
;



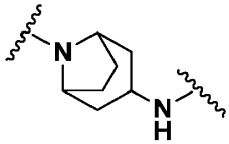
;



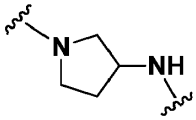
;



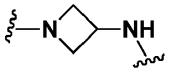
;



;



;



;

W es CH o N;

Z se elige entre CH_2, O y NR^{5c};

Y^3 se elige entre -O-($CR^{6a}R^{6b}$)-, -($CR^{6c}R^{6d}$)-O-, -CH=CH-, -$CR^{6e}R^{6f}$-$CR^{6g}R^{6h}$- y -O-($CR^{6i}R^{6j}$-$CR^{6k}R^{6l}$)-;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} es halógeno; R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1b} es halógeno; R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; R^{1c} es halógeno; y R^{1a} y R^{1e} son H;

(c) R^{1b} es alquilo C_{1-4}; R^{1d} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} o CN; R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(d) R^{1b} es CN; R^{1d} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(e) R^{1b} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; y R^{1d} es H o CN;

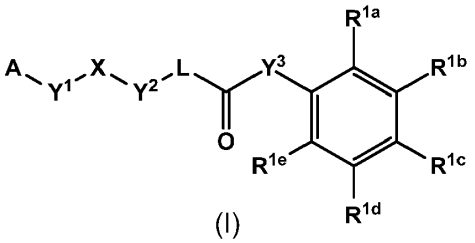
(f) R^{1a} es halógeno; R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H;

(g) R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H; y R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o H;

R^2 se elige entre H, alquilo C_{1-4} y halógeno;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R^{6i}, R^{6j}, R^{6k} y R^{6l} se eligen independientemente entre H y alquilo C_{1-4}.

En la realización 1.2 de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

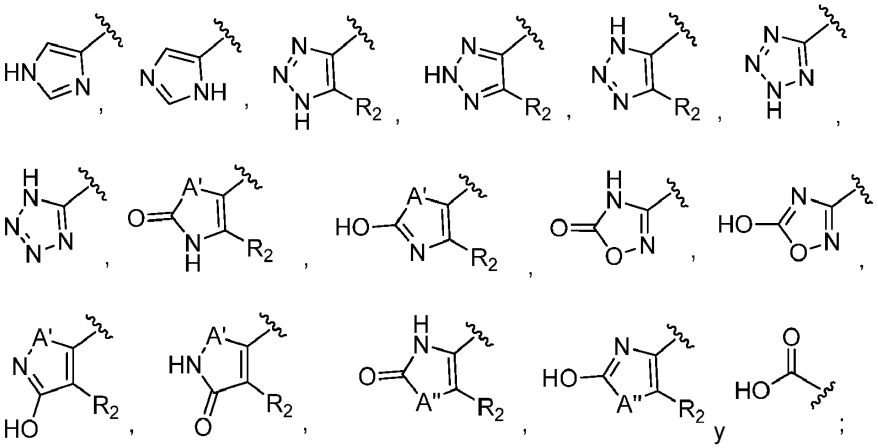


(I)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre



A' se elige entre O, S y NR^{2a};

A" se elige entre O y S;

Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ o -CH=CH-;

X se elige entre -C(=O)-, $-N(R^3)-C(=O)-$ y $-C(=O)-N(R^3)-$;

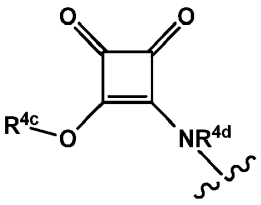
Y^2 es $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$;

m se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

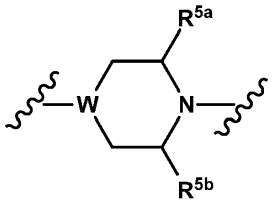
en donde, cuando Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 5; o

$A-Y^1-X-$ es

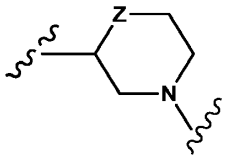


;

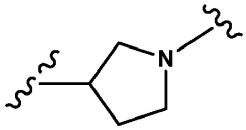
L se elige entre



,



,



, y

;

W es CH o N;

Z se elige entre CH_2, O y NR^{5c};

Y^3 se elige entre -O-($CR^{6a}R^{6b}$)-, -($CR^{6c}R^{6d}$)-O-, -CH=CH- y -$CR^{6e}R^{6f}$-$CR^{6g}R^{6h}$-;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} y R^{1d} son halógeno, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1a} y R^{1c} son halógeno, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H;

(c) R^{1c} es haloalquilo C_{1-4}, en particular CF_3, o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H, y R^{1d} es halógeno, alquilo C_{1-4}, particularmente metilo, o H;

(d) R^{1b} es haloalquilo C_{1-4}, en particular CF_3, o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H, y R^{1d} es halógeno, alquilo C_{1-4}, particularmente metilo, o H;

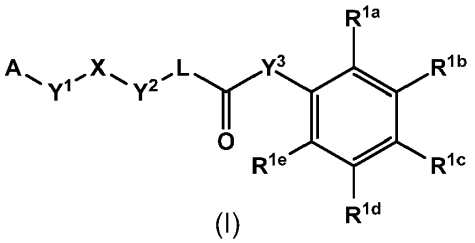
(e) R^{1b} es alquilo C_{1-4}, R^{1d} es halógeno, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; y

(f) R^{1b} es CN, R^{1d} es halógeno, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

R^2 se elige entre H, alquilo C_{1-4} y halógeno;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g} y R^{6h} se eligen independientemente entre H y alquilo C_{1-4}.

En la realización 2 de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (I)

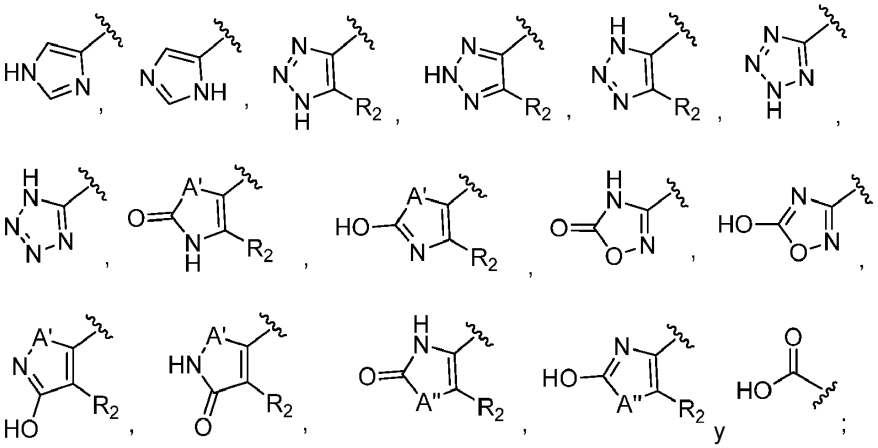


(I)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre



A' se elige entre O, S y NR^{2a};

A" se elige entre O y S;

Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ o -CH=CH-;

X se elige entre -C(=O)-, $-N(R^3)-C(=O)-$ y $-C(=O)-N(R^3)-$;

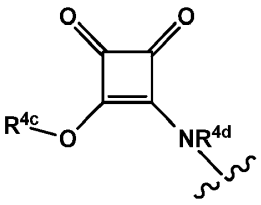
Y^2 es $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$;

m se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

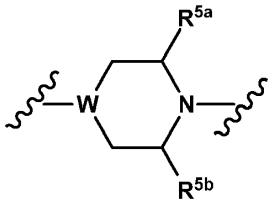
en donde, cuando Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 5; o

$A-Y^1-X-$ es

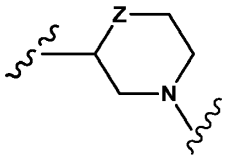


;

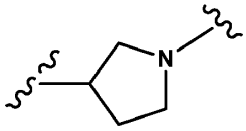
L se elige entre



,



,



, y

;

W es CH o N;

Z se elige entre CH_2, O y NR^{5c};

Y^3 se elige entre -O-($CR^{6a}R^{6b}$)-, -($CR^{6c}R^{6d}$)-O-, -CH=CH- y -$CR^{6e}R^{6f}$-$CR^{6g}R^{6h}$-;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} y R^{1d} son halógeno, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1c} es haloalquilo C_{1-4}, en particular CF_3, y R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H;

(c) R^{1b} es alquilo C_{1-4}, R^{1d} es halógeno, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(d) R^{1b} es CN, R^{1d} es halógeno, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; y

(e) R^{1a} y R^{1c} son halógeno, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H;

R^2 se elige entre H, alquilo C_{1-4} y halógeno;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g} y R^{6h} se eligen independientemente entre H y alquilo C_{1-4}.

Definiciones:

"Halo" o "halógeno", según se usan en este documento, pueden ser fluoro, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C_{1-4}", según se usa en este documento, indica un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, como por ejemplo, C_6 o C_3, entonces la definición se debe enmendar en consecuencia, como tal "alquilo C_1-C_4" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

"Haloalquilo C_{1-4}", según se usa en este documento, indica un alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono con al menos un hidrógeno sustituido con un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, como por ejemplo, C_6 o C_3, entonces la definición se debe enmendar en consecuencia, tal como "haloalquilo C_1-C_4" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo que tienen al

menos un hidrógeno sustituido con halógeno, como cuando el halógeno es flúor: CF_3CF_2-, $(CF_3)_2CH$-, CH_3-CF_2-, CF_3CF_2-, CF_3, CF_2H-, $CF_3CF_2CHCF_3$ o $CF_3CF_2CF_2CF_2$-.

"Haloalcoxi C_{1-4}" según se usa en este documento se refiere a un grupo -O-alquilo C_{1-4} en donde alquilo C_{1-4} es según se definió en este documento y está sustituido con uno o más grupos halógeno, por ej., -O-CF_3.

Los términos "un", "una", "el", "la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) se debe considerar que cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto.

Según se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Generalmente el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (*v.g.*, seres humanos, masculinos o femeninos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, pájaros y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. Aún en otras realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Según se usa en este documento, los términos "inhibir", "inhibición" o "que inhibe(n)" se refieren a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma, o trastorno o enfermedad, o a una disminución significativa en la actividad de base de una actividad o un proceso biológicos.

Según se usan en este documento, los términos "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refieren en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, enlentecer o frenar o reducir el desarollo de una enfermedad o de al menos uno de sus síntomas clínicos). En otra realización "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluyen los que pueden no ser discernibles por el paciente. Aún en otra realización, "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" se refieren a la modulación de la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente, (*v.g.*, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (*v.g.*, estabilización de un parámetro físico), o ambos. Aún en otra realización, "tratar", "que trata(n)" o "tratamiento" se refieren a prevenir o retrasar el inicio o el desarrollo o el progreso de la enfermedad o el trastorno.

Según se usa en este documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, desde el punto de vista médico o en calidad de vida con dicho tratamiento.

Según se usa en este documento, cuando una realización se refiere a varias otras realizaciones utilizando la expresión "de acuerdo con cualquiera de", por ejemplo, "de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5", entonces dicha realización se refiere no sólo a las realizaciones indicadas por los números enteros como 1 y 2 sino también a las realizaciones indicadas por números con un componente decimal como 1.1, 1.2 o 2.1, 2.2, 2.3. Por ejemplo, "de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3" significa de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1, 1,1, 2, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7.

Varias realizaciones de la invención se describen en este documento. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar otras realizaciones.

En la realización 3 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} es halógeno, R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1b} es halógeno, R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, R^{1c} es halógeno, y R^{1a} y R^{1e} son H;

(c) R^{1b} es alquilo C_{1-4}, R^{1d} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} o CN, R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(d) R^{1b} es CN, R^{1d} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(f) R^{1a} es halógeno, R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H; y

(g) R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H, y R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, o H.

En la realización 3.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} es halógeno, R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(c) R^{1b} es alquilo C_{1-4}, R^{1d} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} o CN, R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(f) R^{1a} es halógeno, R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H; y

(g) R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H, y R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}, o H.

En la realización 3.2 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} es fluoro, cloro o bromo; R^{1d} es fluoro, cloro, bromo, CN, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(c) R^{1b} es metilo; R^{1d} es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o CN; R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(f) R^{1a} es fluoro, cloro o bromo; R^{1c} es fluoro, cloro, bromo, CN, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H; y

(g) R^{1c} es fluoro, cloro, bromo, CN, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H; y R^{1d} es fluoro, cloro, bromo, CN, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o H.

En la realización 3.3 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde

R^{1b} es fluoro, cloro o bromo; R^{1d} es fluoro, cloro bromo, CN, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

En la realización 3.4 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde

R^{1b} es metilo; R^{1d} es metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o CN; R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

En la realización 3.5 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde

R^{1a} es fluoro, cloro o bromo; R^{1c} es fluoro, cloro, bromo, CN, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H.

En la realización 3.6 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde

R^{1c} es fluoro, cloro, bromo, CN, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi; y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H; y R^{1d} es fluoro, cloro, bromo, CN, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi o H.

En la realización 3.7 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 2, en donde R^{1b} y R^{1d} son halógeno, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

En la realización 4 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 3.7, en donde R^{1b} y R^{1d} son cloro, y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

En la realización 4.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es CN, R^d es metilo, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.2 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es fluoro, R^d es cloro, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.3 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es cloro, R^c es cloro, y R^a, R^d y R^e son H.

En la realización 4.4 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es CN, R^d es cloro, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.5 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es metilo, R^d es metilo, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.6 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^c es CF_3, y R^a, R^b, R^d y R^e son H.

En la realización 4.7 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es metilo, R^d es cloro, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.8 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es metilo, R^d es CF_3, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.9 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es bromo, R^d es CF_3, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.10 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es CN, R^d es CF_3, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.11 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es OCF_3, R^d es cloro, y R^a, R^c y R^e son H.

En la realización 4.12 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R^b es cloro, R^c es fluoro, R^d es CN y R^a y R^e son H.

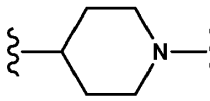
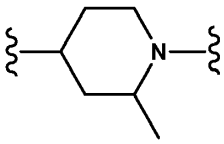
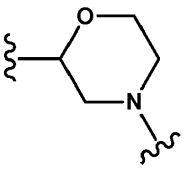
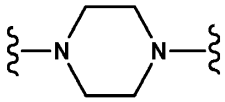
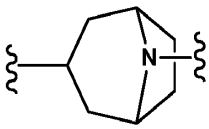
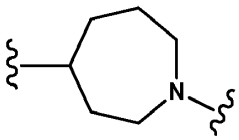
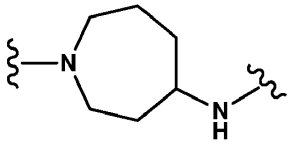
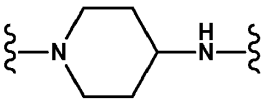
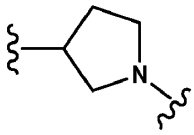
En la realización 5 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde Y^3 se elige entre -O-(CH_2)-, -(CH_2)-O-, -CH=CH-, -CH_2-CH_2- y -O-(CH_2-CH_2)-.

En la realización 5.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde Y^3 es -O-($CR^{6a}R^{6b}$)- o -($CR^{6c}R^{6d}$)-O-, particularmente -O-($CR^{6a}R^{6b}$)-.

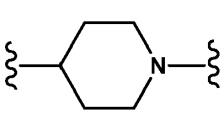
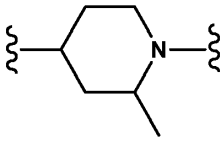
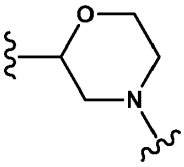
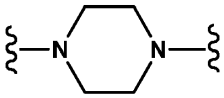
En la realización 6 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde X se elige entre -N(R^3)-C(=O)- y -C(=O)-N(R^3)-, en particular -N(H)-C(=O)- y -C(=O)-N(H)-

En la realización 6.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde X se elige entre -C(=O)-, -N(H)-C(=O)-, -C(=O)-N(H)- y -C(=O)-N(CH_3)-.

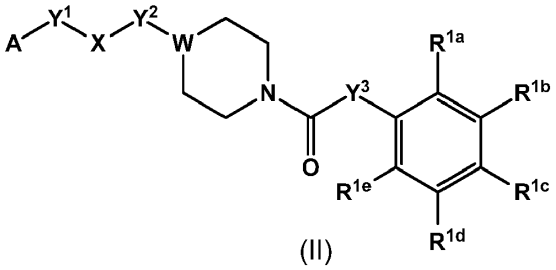
En la realización 7 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en donde L se elige entre


,

,

,

,

,

,

,

,

y

En la realización 7.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en donde L se elige entre


,

,

,


En la realización 8 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7 con fórmula (II)



(II)
,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 8.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde

Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ e Y^2 es $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$;

m se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n se elige entre 0, 1, 2 y 3; y en donde

la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 5.

En la realización 9 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 8, en donde

m se elige entre 2, 3 y 4, y n se elige entre 0 y 1; o

m se elige entre 0 y 1, y n se elige entre 2 y 3.

En la realización 10 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 9, en donde

m se elige entre 2, 3 y 4, y n es 0.

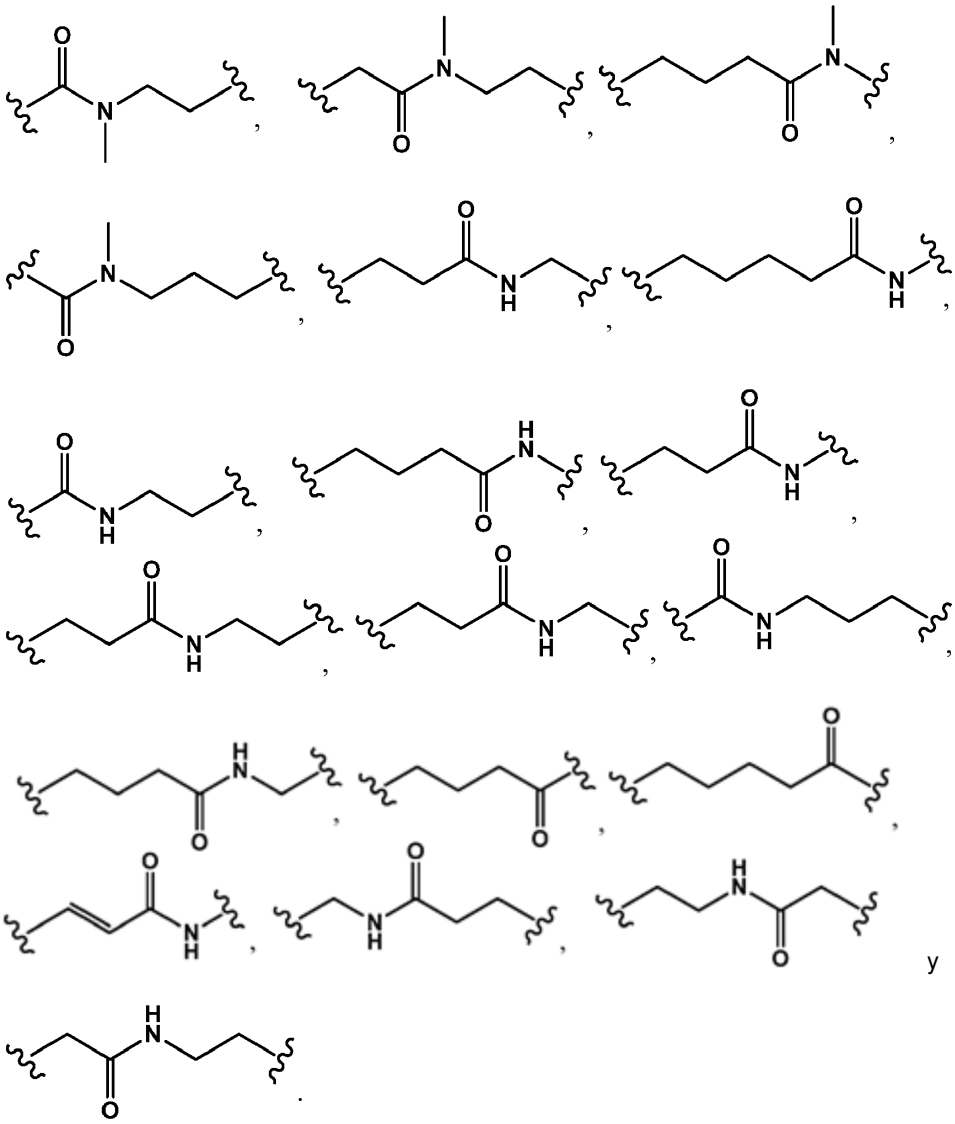
En la realización 11 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 10, en donde

m es 3 o 4, y n es 0.

En la realización 12 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en donde

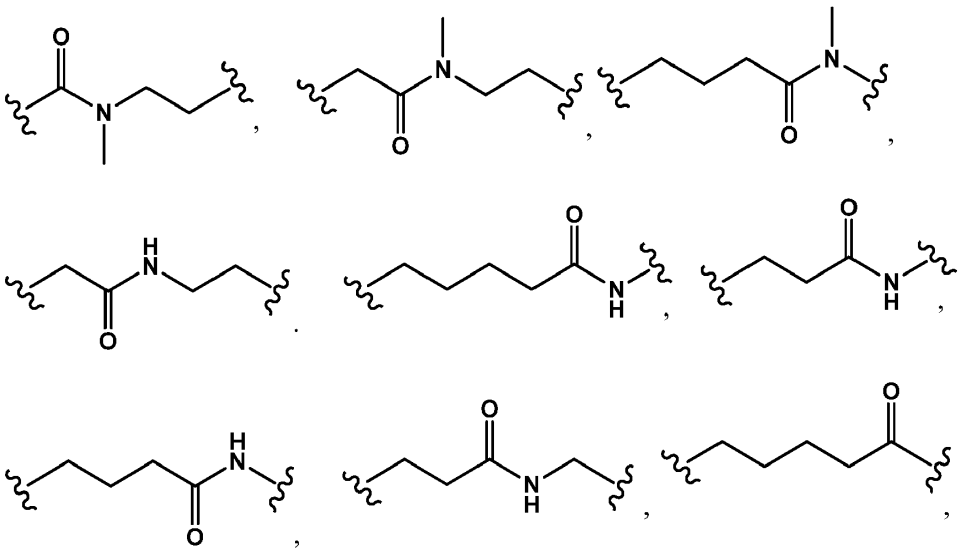
X es $-C(=O)-N(R^3)-$.

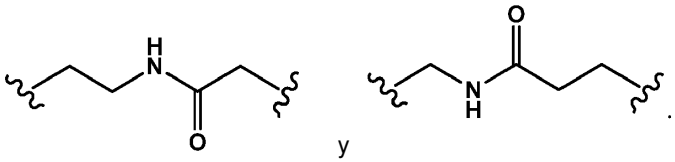
En la realización 12.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde $-Y^1-X-Y^2-$ se elige entre



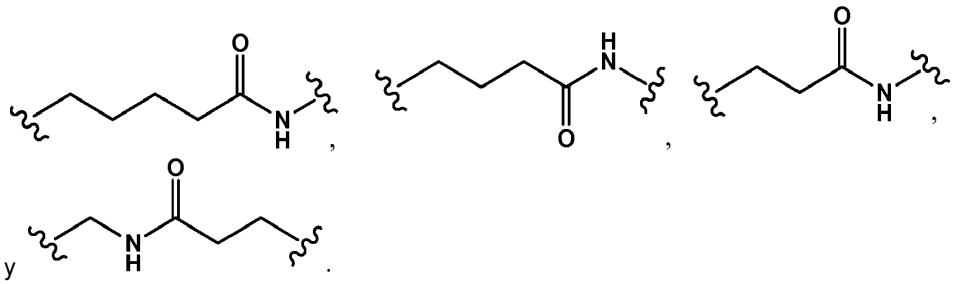
y

En la realización 12.2 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde -Y^1-X-Y^2- se elige entre



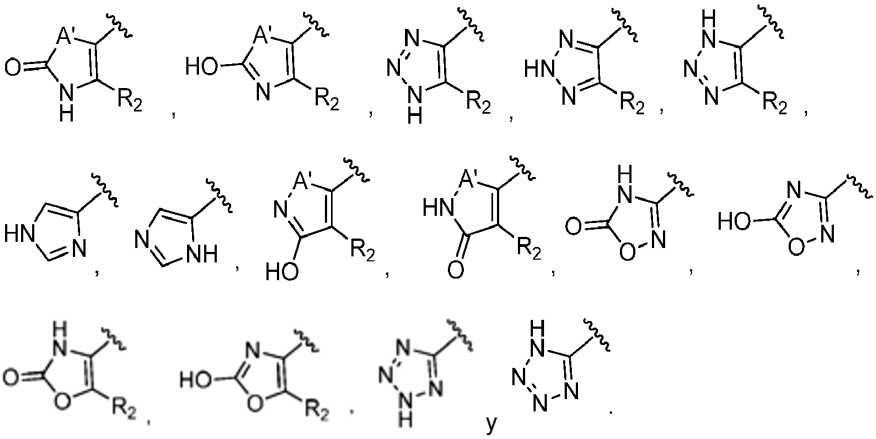


En la realización 12.3 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en donde $-Y^1-X-Y^2-$ se elige entre



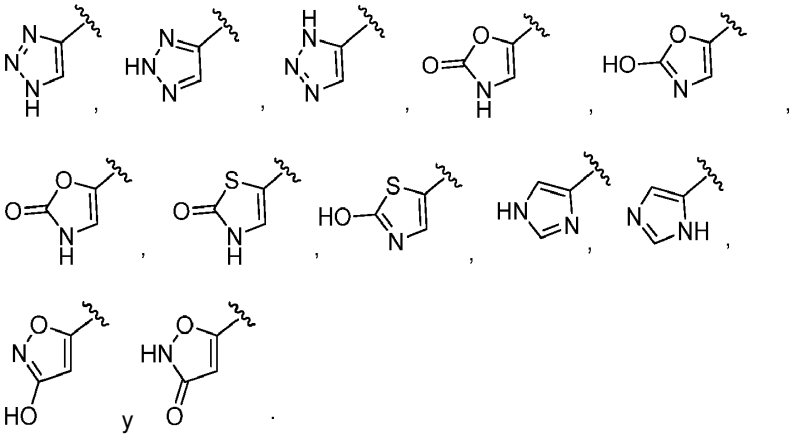
En la realización 13 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en donde

A se elige entre

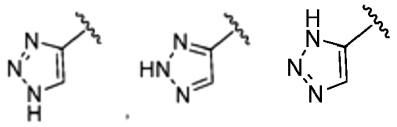


En la realización 14 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 13, en donde

A se elige entre

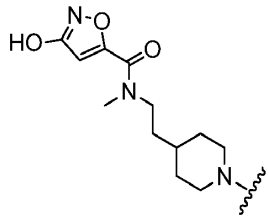


En la realización 15 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 14, en donde A es

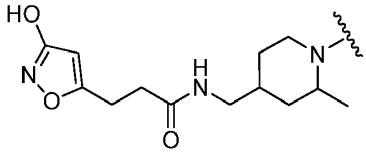


o .

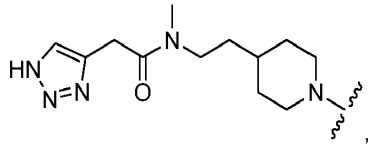
En la realización 16 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde A-Y^1-X-Y^2-L- se elige entre



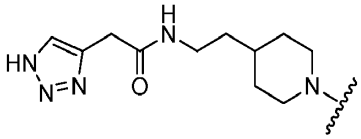
,



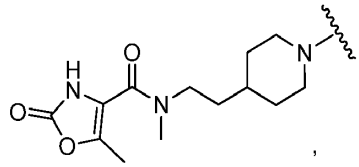
,



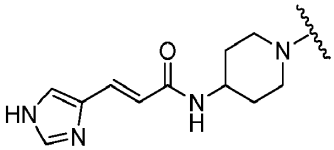
,



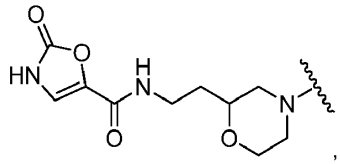
,



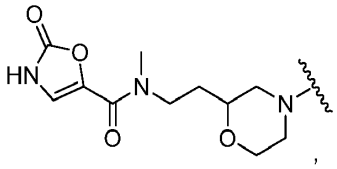
,



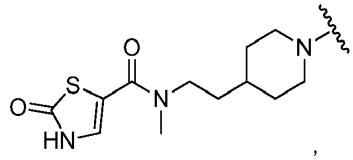
,



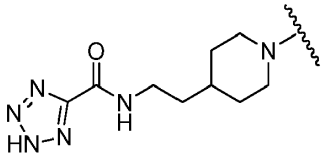
,



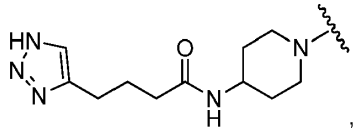
,



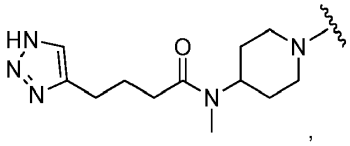
,



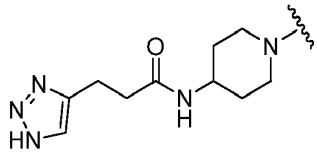
,



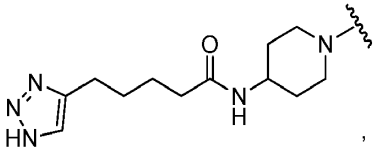
,



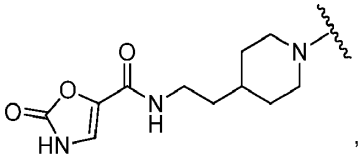
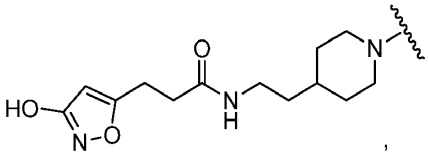
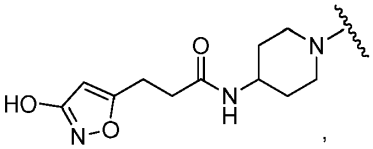
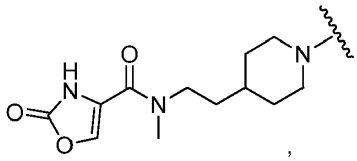
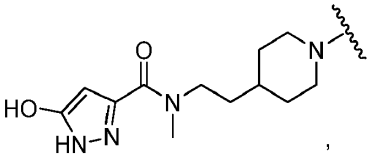
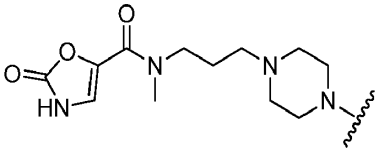
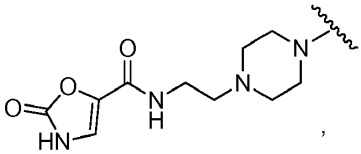
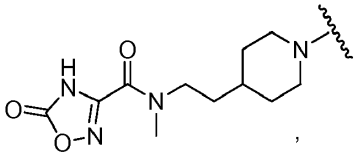
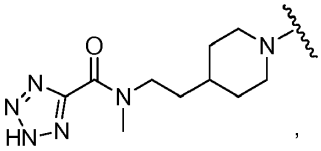
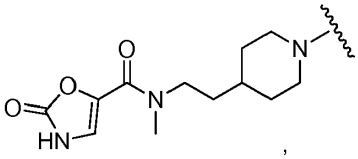
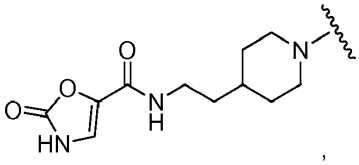
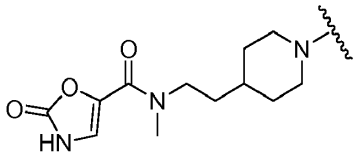
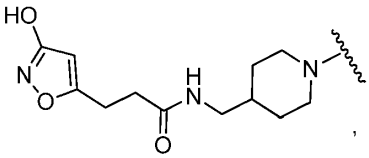
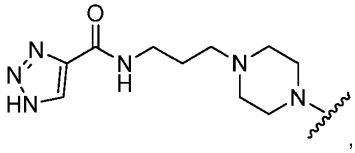
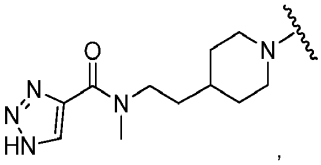
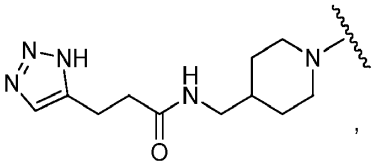
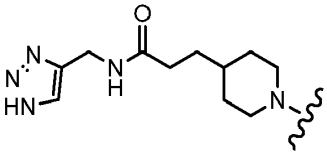
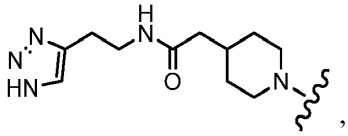
,

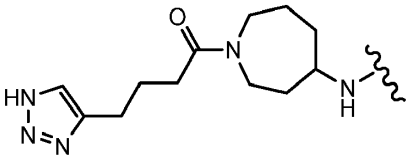
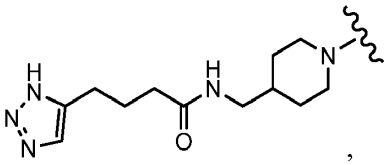
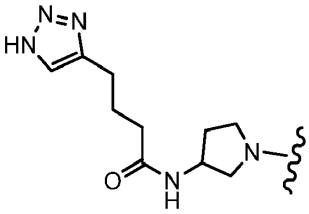
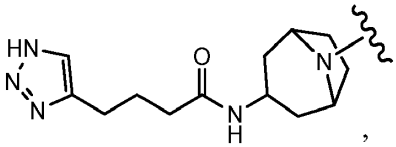
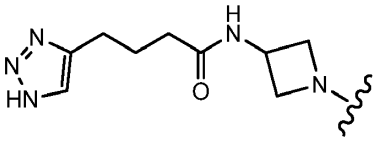
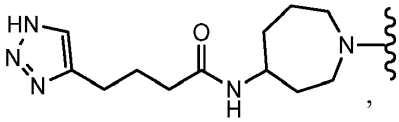
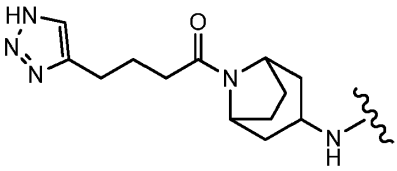
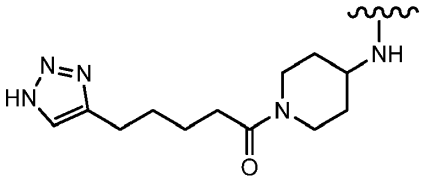
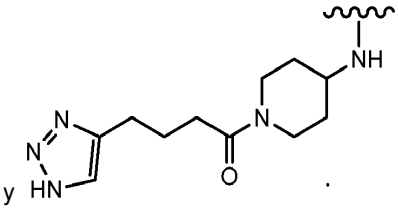


,

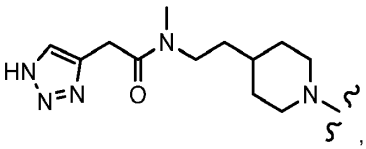
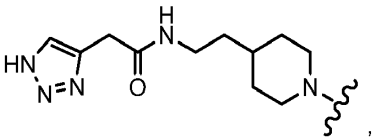
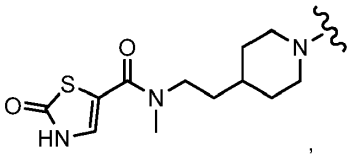
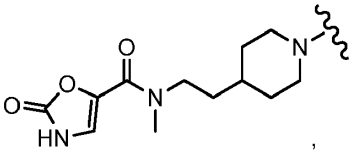
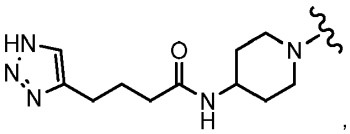
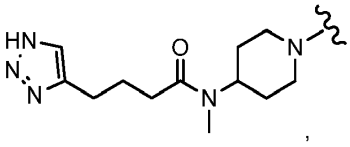
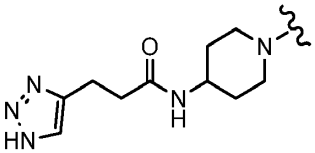
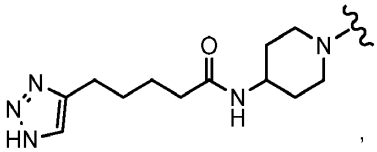


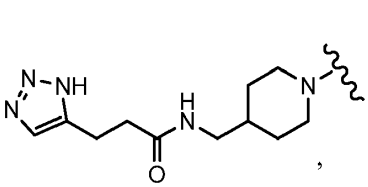
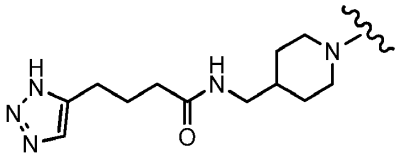
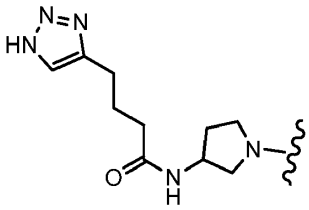
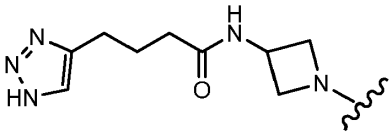
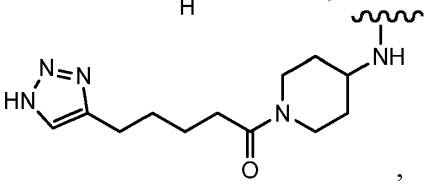
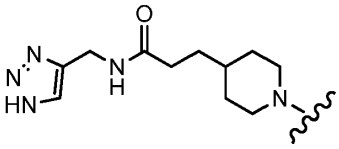
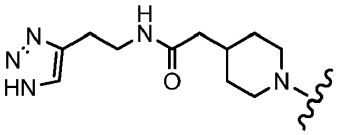
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

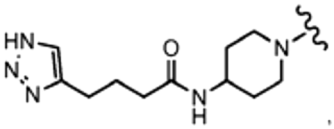
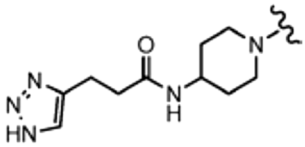
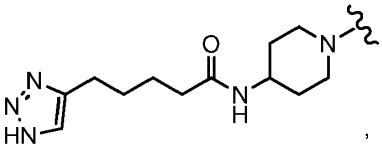

,

,

,

,

,

,

,

y

.

En la realización 16.1 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde A-Y^1-X-Y^2-L- se elige entre


,

,

,

,

,

,

,

,

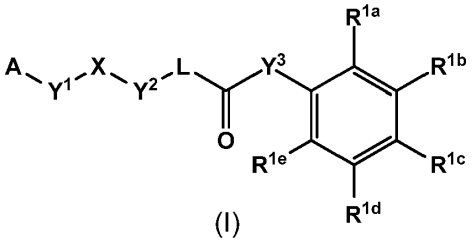

,

,

,

,

,

y

.

En la realización 16.2 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde A-Y^1-X-Y^2-L- se elige entre


,

y

,

En la realización 17 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en donde W es CH.

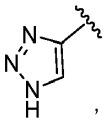
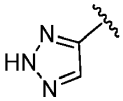
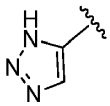
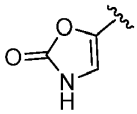
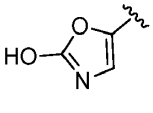
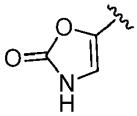
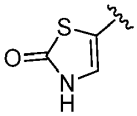
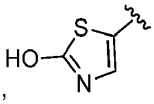
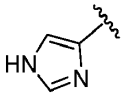
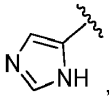
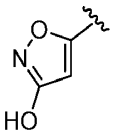
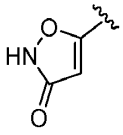
En la realización 18 de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (I)


(I)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

;

Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ o -CH=CH-;

X se elige entre -C(=O)-, $-N(R^3)-C(=O)-$ y $-C(=O)-N(R^3)-$;

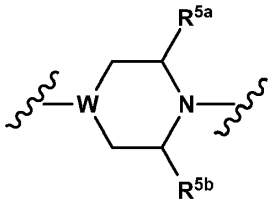
Y^2 es $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$;

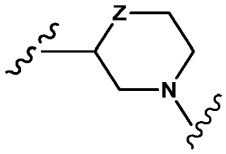
m se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

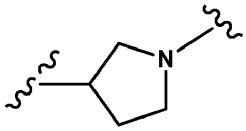
n se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

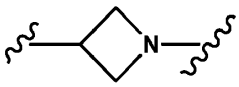
en donde, cuando Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$ la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 5;

L se elige entre


,


,


, y


;

W es CH o N;

Z se elige entre CH_2, O y NR^{5c};

Y^3 se elige entre $-O-(CR^{6a}R^{6b})-$, $-(CR^{6c}R^{6d})-O-$, -CH=CH-, $-CR^{6e}R^{6f}-CR^{6g}R^{6h}-$ y $-O-(CR^{6i}R^{6j}-CR^{6k}R^{6l})-$;

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} es halógeno; R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1b} es halógeno; R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; R^{1c} es halógeno; y R^{1a} y R^{1e} son H;

(c) R^{1b} es alquilo C_{1-4}; R^{1d} es alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4} o CN; R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(d) R^{1b} es CN; R^{1d} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

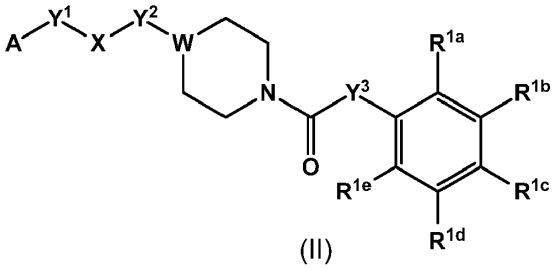
(e) R^{1b} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; y R^{1d} es H o CN;

(f) R^{1a} es halógeno; R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} son H;

(g) R^{1c} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1b} y R^{1e} son H; y R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, haloalcoxi C_{1-4}, o H;

R^{2b}, R^{2c}, R^{3}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}, R^{6g}, R^{6h}, R^{6i}, R^{6j}, R^{6k} y R^{6l} se eligen independientemente entre H y alquilo C_{1-4}.

En la realización 19 de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (II)

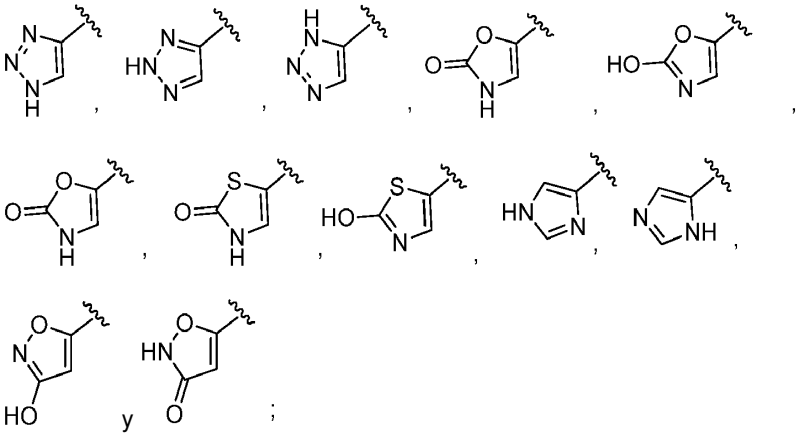


(II)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre



y ;

Y^1 es $-(CR^{2b}R^{2c})_m-$;

X se elige entre $-N(R^3)-C(=O)-$ y $-C(=O)-N(R^3)-$;

Y^2 es $-(CR^{4a}R^{4b})_n-$;

m se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

n se elige entre 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

en donde la suma de m y n no es menor de 2 ni mayor de 5;

W es CH o N;

Y^3 se elige entre -O-($CR^{6a}R^{6b}$)- y -CH=CH-,

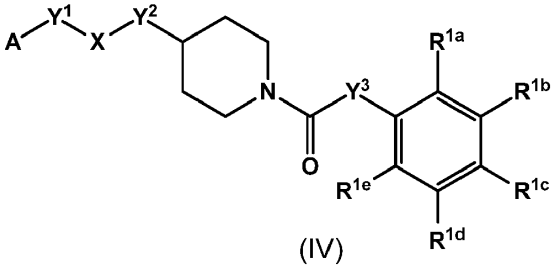
R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con cualquiera de

(a) R^{1b} es halógeno; R^{1d} es halógeno, CN, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1b} es CN; R^{1d} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

R^{2b}, R^{2c}, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{6a} y R^{6b} se eligen independientemente entre H y alquilo C_{1-4}.

En la realización 20 de la divulgación, se proporciona un compuesto de fórmula (IV)

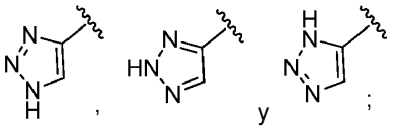


(IV)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre



, y ;

Y^1 es -$(CH_2)_m$-;

X se elige entre -NH-C(=O)- y -C(=O)-NH-;

Y^2 es -$(CH_2)_n$-;

m se elige entre 2, 3 y 4, y n se elige entre 0 y 1; o

m se elige entre 0 y 1, y n se elige entre 2 y 3;

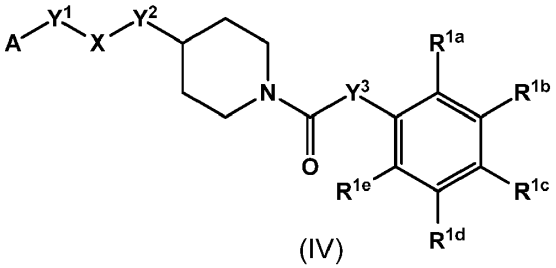
Y^3 se elige entre -O-(CH_2)-,

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con

(a) R^{1b} es cloro; R^{1d} es halógeno y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H;

(b) R^{1b} es CN; R^{1d} es haloalquilo C_{1-4} o haloalcoxi C_{1-4}; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

En la realización 21 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IV)

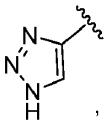
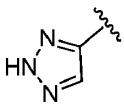
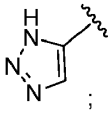


(IV)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según se describe en la reivindicación 1, en donde

A se elige entre

 ,  y  ;

Y^1 es $-(CH_2)_m-$;

X es -C(=O)-NH-;

Y^2 es $-(CH_2)_n-$;

m se elige entre 2, 3 y 4, y n se elige entre 0 y 1;

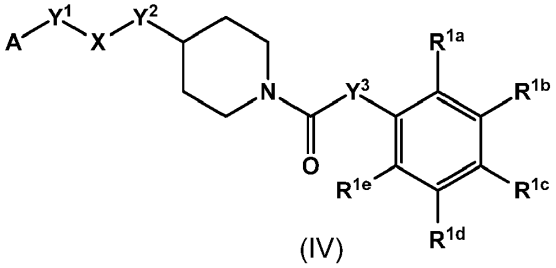
Y^3 es $-O-(CH_2)-$,

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con

(a) R^{1b} y R^{1d} son cloro y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; o

(b) R^{1b} es CN; R^{1d} es CF_3 o OCF_3; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

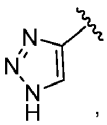
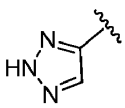
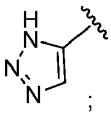
En la realización 22 de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según se describe en la reivindicación 2, en donde A se elige entre

 ,  y  ;

Y^1 es $-(CH_2)_m-$;

X es -C(=O)-NH-;

Y^2 es $-(CH_2)_n-$;

m es 3 o 4, y n es 0;

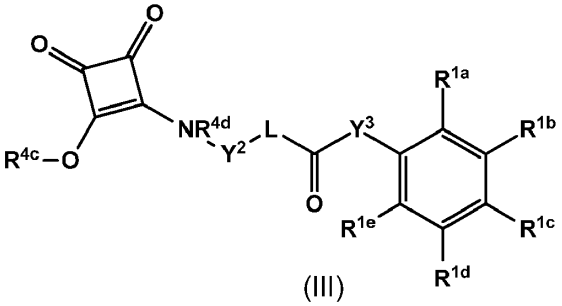
Y^3 es -O-(CH_2)-,

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con

(a) R^{1b} y R^{1d} son cloro y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; o

(b) R^{1b} es CN; R^{1d} es CF_3; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

En la realización 23 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7, de fórmula (III)



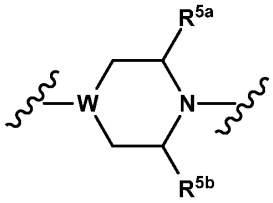
(III)

,

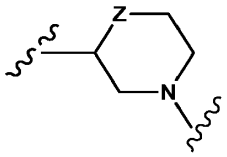
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 24 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 23, en donde

L se elige entre



y



.

En la realización 25 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con la realización 23 o 24, en donde

Y^2 es -($CR^{4a}R^{4b}$)$_n$- y n es 1 o 2, particularmente 2.

En la realización 26 de la divulgación, se proporciona un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 18 a 20, en donde

R^{4c} es metilo o etilo y R^{4d} es metilo o H.

En la realización 27 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 elegido del grupo que consiste en

4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

4-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

4-((4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)butanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

4-((3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo;

4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 28 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 que es

4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 28.1 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 28, en forma cristalina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cuatro o más valores 2-theta elegidos del grupo que consiste en 17,3°, 17,9°, 19,5°, 20,0°, 21,6°, 21,8°, 22,7°, 23,1°, 23,5°, 24,0°, 24,7°, 25,9°, 27,2° y 28,2° a una temperatura de 21-26 °C.

En la realización 28.2 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 28, en forma cristalina, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende seis o más valores 2-theta elegidos del grupo que consiste en 17,3°, 17,9°, 19,5°, 20,0°, 21,6°, 21,8°, 22,7°, 23,1°, 23,5°, 24,0°, 24,7°, 25,9°, 27,2° y 28,2° a una temperatura de 21-26 °C.

En la realización 29 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 que es

4-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 30 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 que es

4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 31 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 que es

4-((4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)butanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 32 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 que es

4-((3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 33 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 que es

4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En la realización 34 de la invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la realización 21 que es

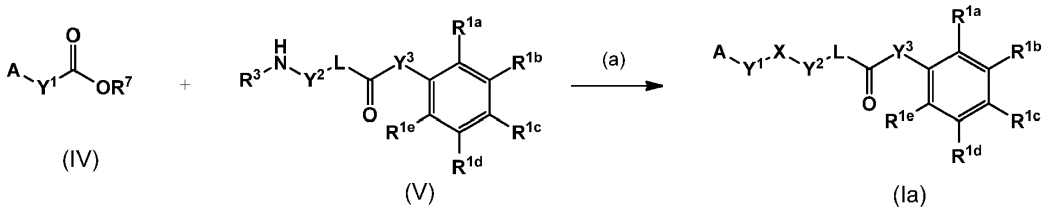
4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las expresiones "compuestos de la (presente) invención o divulgación" o "un compuesto de la (presente) invención o divulgación" se refieren a un compuesto según se definió en cualquiera de las realizaciones 1 a 34.

Los compuestos según se describen en este documento se pueden preparar por las rutas descritas en los esquemas de referencia, los ejemplos o los ejemplos de referencia siguientes.

Un compuesto según se describe en este documento en el que X es -C(=O)-N(R^3)- se puede preparar de acuerdo con el esquema de referencia 1 o 2.

Esquema de referencia 1

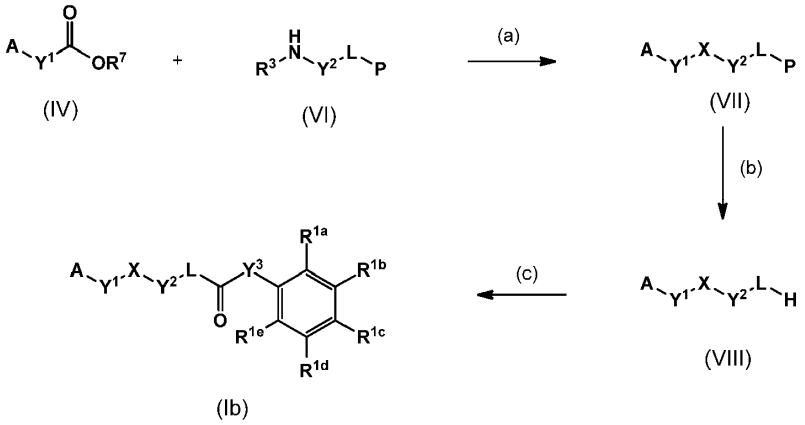


donde A, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^3, Y^1, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1, X es -C(=O)-N(R^3)-.

Cuando R^7 es H, entonces el paso (a) implica hacer reaccionar los compuestos que se muestran en el esquema de referencia 1 en un solvente adecuado como DMF en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, por ejemplo, ®T3P o HATU, y una base adecuada como DIPEA, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Cuando R^7 es un grupo alquilo, como metilo o etilo, entonces el paso (a) implica hacer reaccionar los compuestos que se muestran en el esquema de referencia 1 en un solvente adecuado como acetonitrilo o metanol en presencia de una base adecuada como 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina o metóxido de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Esquema de referencia 2



donde A, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^3, Y^1, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1, X es -C(=O)-N(R^3)-, R^7 es H y P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo BOC (tert-butoxicarbonilo).

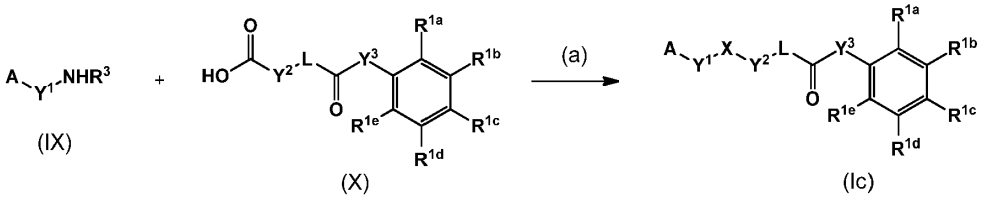
El paso (a) implica la reacción de una amina monoprotegida con un ácido, en un solvente adecuado como DMF, con una base adecuada como diisopropiletilamina, con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado como T3P© o HATU, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (b) implica la eliminación de un grupo protector P adecuado, que es muy conocido en el área. Por ejemplo, cuando P es BOC, se trata un compuesto en un solvente adecuado, por ejemplo, DCM, en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de TFA, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (c) implica la reacción de una amina con un cloroformiato en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como hidróxido de sodio acuoso, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente; alternativamente, la reacción de una amina con un cloruro de ácido en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como trietilamina, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos de la presente divulgación en los que X es -N(R^3)-C(=O)- se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 3.

Esquema de referencia 3

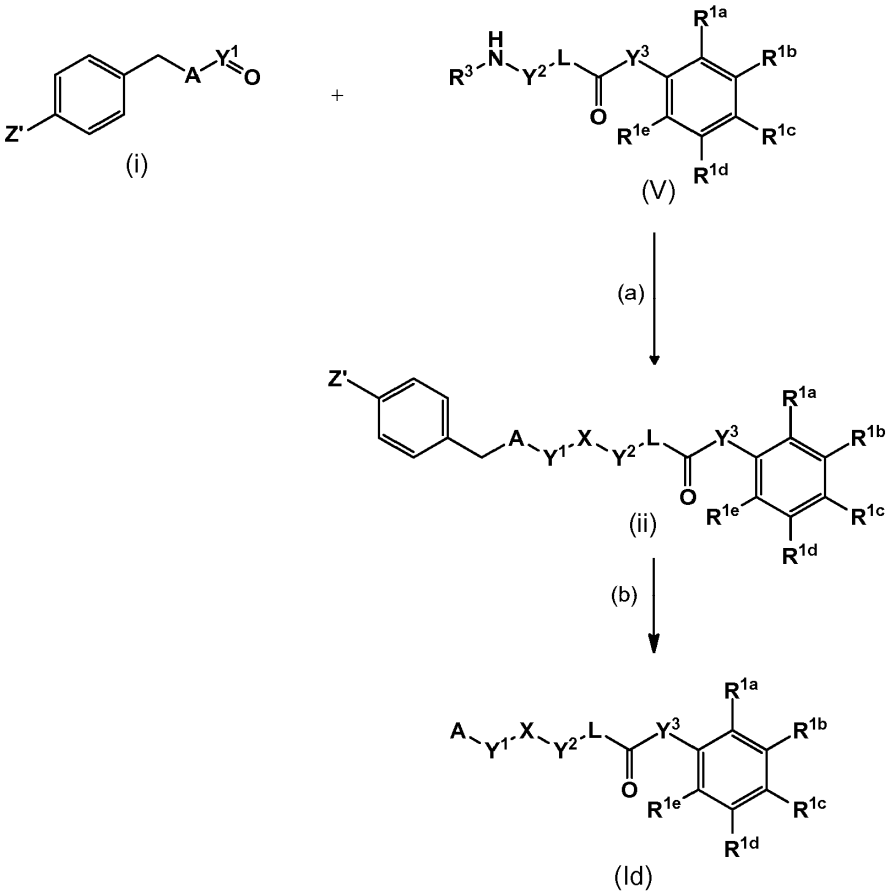


donde A, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^3, Y^1, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1, X es -N(R^3)-C(=O)-.

El paso (a) implica la reacción de una amina monoprotegida con un ácido en un solvente adecuado como DMF, con una base adecuada como diisopropiletilamina, con un reactivo de acoplamiento de amida adecuado como T3P© o HATU, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos de la presente divulgación en los que X es -N(R^3)- se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 4.

Esquema de referencia 4



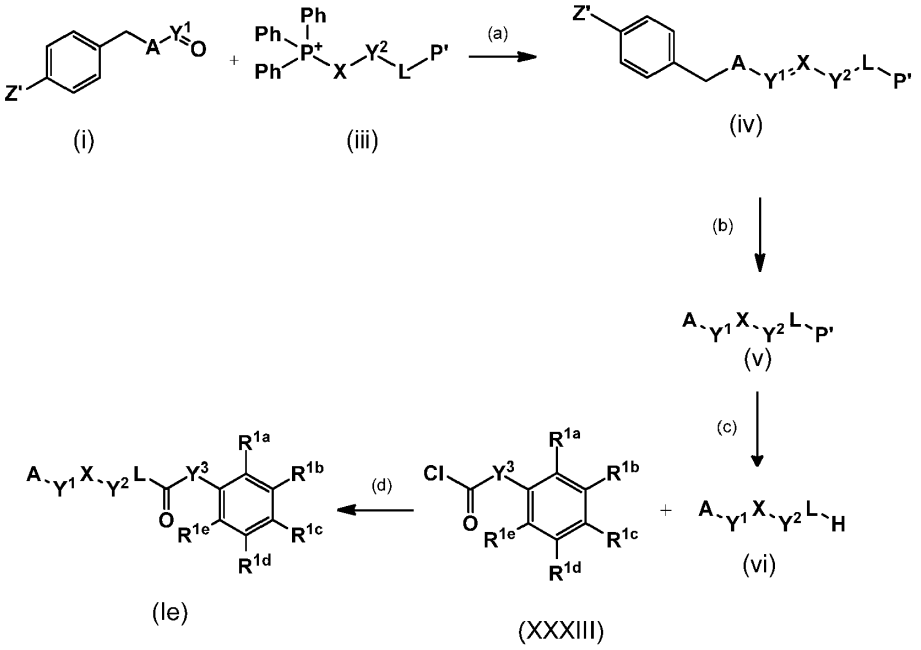
donde A, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^3, Y^1, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1, X es -N(R^3)- y Z' es H o OMe.

El paso (a) implica la reacción de un aldehído (i) con una amina (V) en un solvente adecuado como diclorometano, con un agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (b) implica la reacción de un heterociclo protegido como un triazol en solventes adecuados como agua y acetonitrilo, con un agente oxidante adecuado como nitrato cérico amónico, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos de la presente divulgación en los que X es -CH_2- se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 5.

Esquema de referencia 5



donde A, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^3, Y^1, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1, X es $-CH_2-$, Z' es H o OMe, y P' representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo BOC (tert-butoxicarbonilo).

El paso (a) implica la reacción de una sal de alquilfosfonio con una base adecuada como n-butillitio, en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada como -78 °C, seguido de la reacción del iluro de fósforo resultante con un aldehído adecuado (i), a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

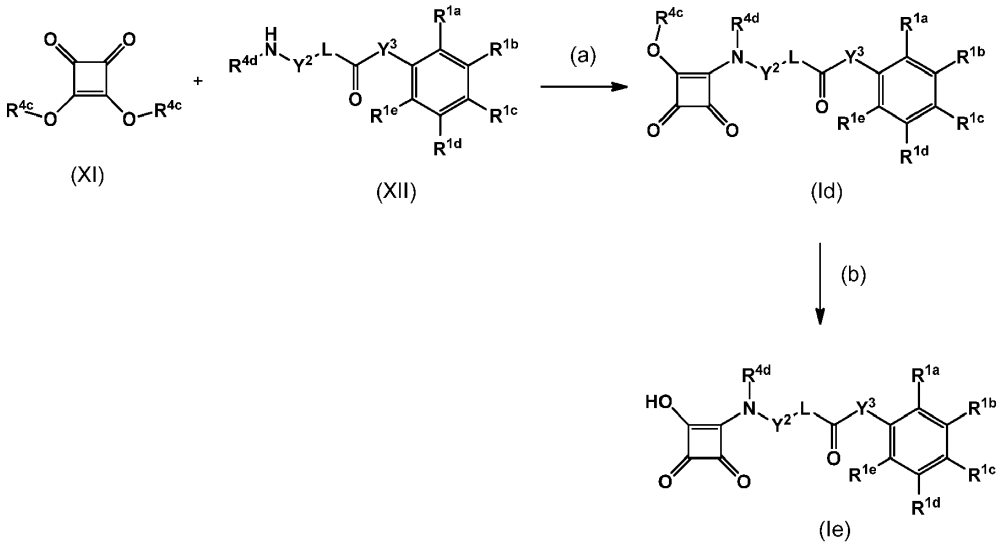
El paso (b) implica la reducción de un alqueno protegido con bencilo (iv) en un solvente adecuado como etanol, en un aparato de hidrogenación por flujo adecuado, con un catalizador adecuado como paladio sobre carbón, y a una presión de hidrógeno adecuada como 30 bar, a una temperatura adecuada como 70 °C.

El paso (c) implica la eliminación de un grupo protector adecuado como BOC (tert-butoxicarbonilo) con un ácido adecuado como ácido trifluoroacético, en un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (d) implica la reacción de una amina (vi) con un cloroformiato (XXXIII) en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como hidróxido de sodio acuoso, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente; alternativamente, la reacción de una amina (vi) con un cloruro de ácido (XXXIII) en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como trietilamina, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos de la presente divulgación en los que A-Y^1-X- es dioxociclobutenilo se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 6.

Esquema de referencia 6



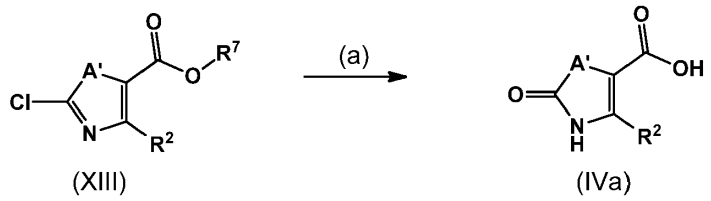
donde A, L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^3, R^{4c}, R^{4d}, Y^1, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1.

El paso (a) implica hacer reaccionar una dialcoxiciclobuteno-1,2-diona adecuada con la amina (XII) en un solvente adecuado como metanol, con una base adecuada como trietilamina, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (b) implica la hidrólisis del éster escuarato en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos (IV) o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de referencia 7 y 8.

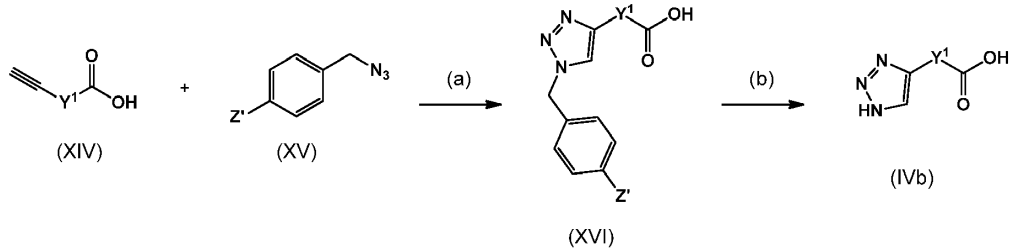
Esquema de referencia 7



donde R^7 es un grupo alquilo, como metilo o etilo, y R^2 es según se definió en la realización 1.

El paso (a) implica hacer reaccionar un compuesto (XIII) en un solvente adecuado como acetonitrilo y metanol, en presencia de una base adecuada como metóxido de sodio e hidróxido de sodio, a una temperatura adecuada como 80 °C o la temperatura de reflujo.

Esquema de referencia 8



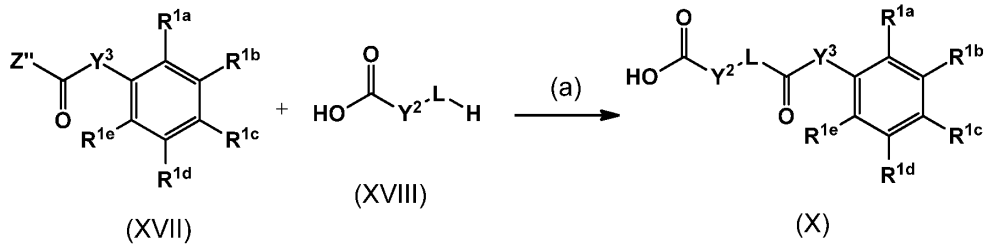
donde Z' es H o OMe e Y^1 es según se definió en la realización 1.

El paso (a) implica hacer reaccionar el acetileno (XIV) con una azida adecuada (XV) como bencilo o 4-metoxibencilo en solventes adecuados como tert-butanol y agua, en presencia de un catalizador adecuado como el que se forma *in situ* a partir de acetato de cobre y ascorbato de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (b) implica la eliminación del grupo bencilo en un solvente adecuado como acetonitrilo, con un agente oxidante como nitrato cérico amónico, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente; o alternativamente en un solvente adecuado como etanol, con un catalizador adecuado como paladio sobre carbón, a una temperatura adecuada como 70 °C y una presión de hidrógeno adecuada como 30 bar.

Los compuestos (X) o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 9.

Esquema de referencia 9

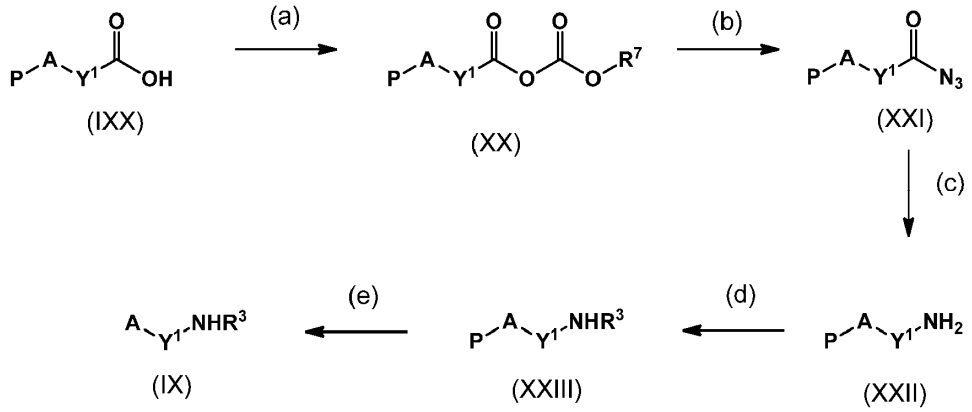


donde Z" es Cl u O-succinilo y L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1.

El paso (a) se lleva a cabo en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como hidróxido de sodio acuoso, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos (IX) o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 10.

Esquema de referencia 10



donde P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, p-metoxibencilo (PMB) o pivaloiloximetilo (POM), R^7 es un grupo alquilo, como etilo, y A, Y^1, R^3 son según se definieron en la realización 1.

El paso (a) implica la reacción de un ácido (IXX) con un cloroformiato adecuado como cloroformiato de etilo, en un solvente adecuado como acetona y agua, con una base adecuada como trietilamina, a una temperatura adecuada como 0 °C.

El paso (b) implica la reacción con azida de sodio en un solvente adecuado como acetona, a una temperatura adecuada como 0 °C.

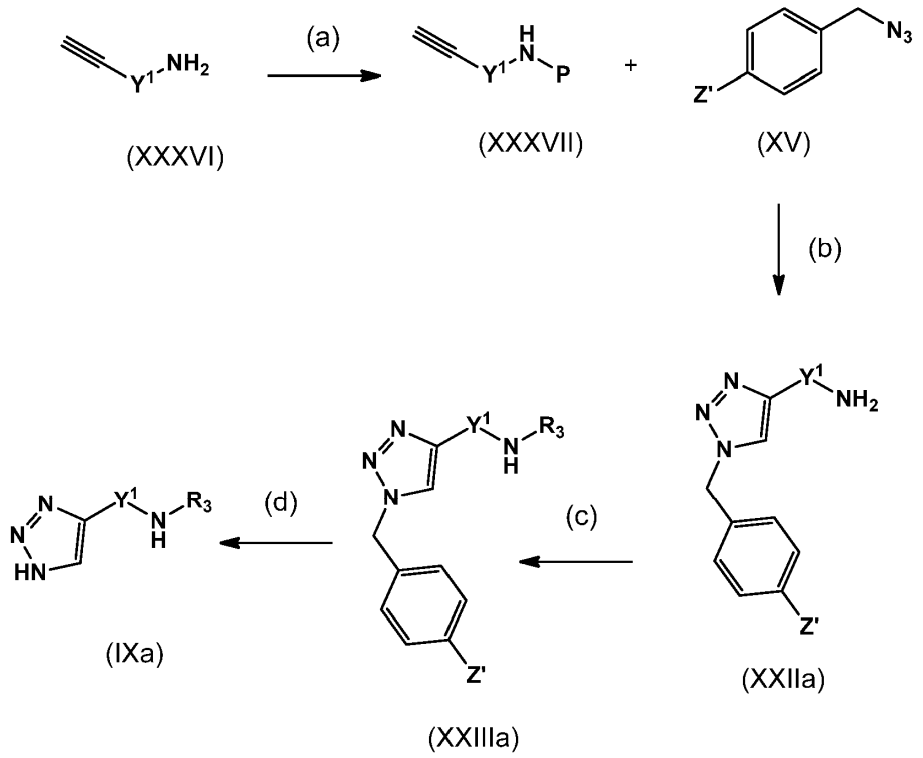
El paso (c) implica el calentamiento del compuesto (XXI) en un solvente adecuado como tolueno, a una temperatura adecuada como 110 °C, seguido de hidrólisis ácida del isocianato resultante en un ácido adecuado, como ácido clorhídrico, a una temperatura adecuada como 100 °C. El paso (d) implica la alquilación reductora de la amina (XXII)

con un aldehído adecuado como formaldehído, en un solvente adecuado como DCM, con un agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (e) implica la eliminación de un grupo protector adecuado P que es muy conocido en el área. Por ejemplo, cuando P es POM, un compuesto se trata en un solvente adecuado, por ejemplo, MeOH, en condiciones básicas, por ejemplo, mediante la adición de hidróxido de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente. Alternativamente, cuando P es PMB, un compuesto se trata en un solvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, con un agente oxidante adecuado como nitrato cérico amónico, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos (IX) en los que A es triazol también se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 10a siguiente.

Esquema de referencia 10a



donde P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, tert-butilcarbamato (BOC), Z' es H o OMe, e Y^1 y R^3 son según se definieron en la realización 1.

El paso (a) implica la protección de una acetilen amina (XXXVI) con un grupo protector adecuado como BOC, en un solvente adecuado como THF, con una base adecuada como trietilamina, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

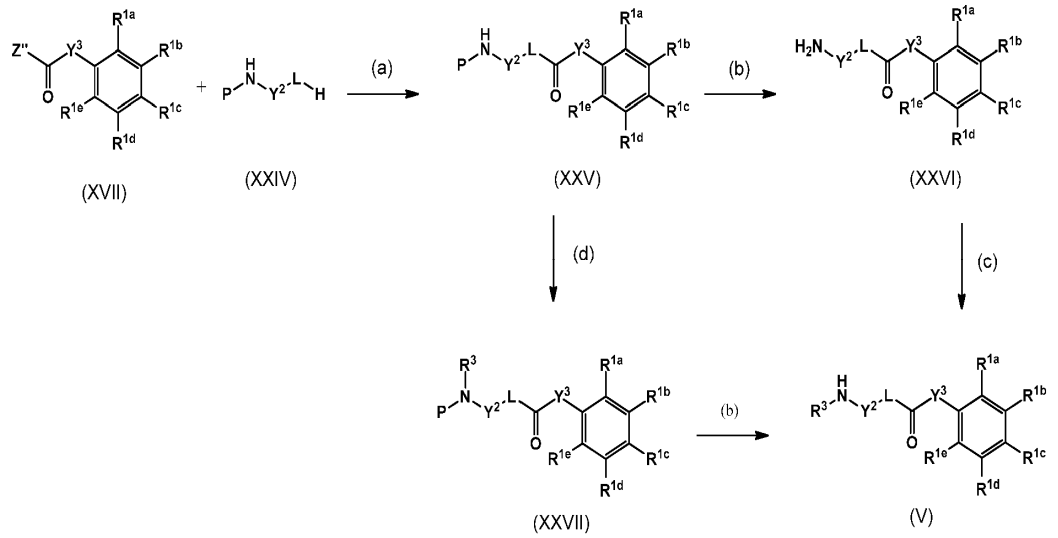
El paso (b) implica hacer reaccionar el acetileno (XXXVII) con una azida adecuada (XV) como bencilo o 4-metoxibencilo en solventes adecuados como tert-butanol y agua, en presencia de un catalizador adecuado como el que se forma *in situ* a partir de acetato de cobre y ascorbato de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente, con una desprotección de la amina *in situ* mediante un método adecuado como lavado con ácido.

El paso (c) implica la alquilación reductora de la amina (XXIIa) con un aldehído adecuado como formaldehído, en un solvente adecuado como DCM, con un agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (d) implica la eliminación de un grupo protector de bencilo que es muy conocido en el área. Por ejemplo, cuando Z' es OMe, el compuesto se trata en un solvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, con un agente oxidante adecuado como nitrato cérico amónico, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente. Cuando Z' es H, el compuesto se trata con un solvente adecuado, por ejemplo, etanol, con un catalizador adecuado como paladio sobre carbón, bajo una presión de hidrógeno adecuada como 30 bar, a una temperatura adecuada como 70 °C.

Los compuestos (V) o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 11.

Esquema de referencia 11



donde Z" es Cl u O-succinilo, P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo BOC (tert-butoxicarbonilo) y L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^3, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1.

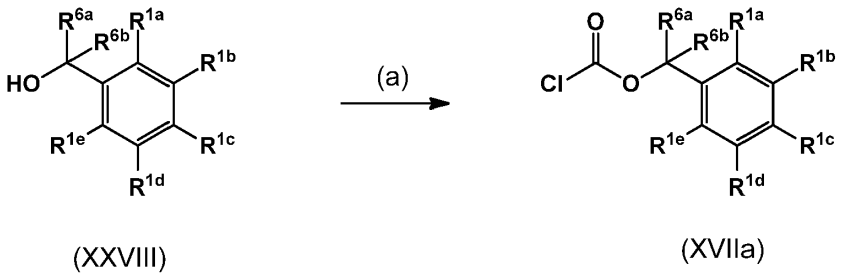
El paso (a) implica la reacción de una diamina monoprotegida (XXIV) con un cloroformiato o éster de O-succinilo (XVII) en un solvente adecuado como diclorometano con una base adecuada como hidróxido de sodio acuoso a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente; alternativamente la reacción de una amina con un cloruro de ácido en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como trietilamina, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (b) implica la eliminación de un grupo protector P adecuado, que es muy conocido en el área. Por ejemplo, cuando P es BOC, se trata un compuesto en un solvente adecuado, por ejemplo, DCM, en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de TFA, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (c) implica la alquilación reductora de una amina (XXVI) con un aldehído adecuado como formaldehído, en un solvente adecuado como diclorometano, con un agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente. El paso (d) implica la desprotonación de un carbamato con una base adecuada como hidruro de sodio, en un solvente adecuado como N,N'-dimetilformamida, a una temperatura adecuada como 0 °C, seguido de la alquilación con un agente alquilante adecuado como yodometano, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos (XVII) o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 12.

Esquema de referencia 12

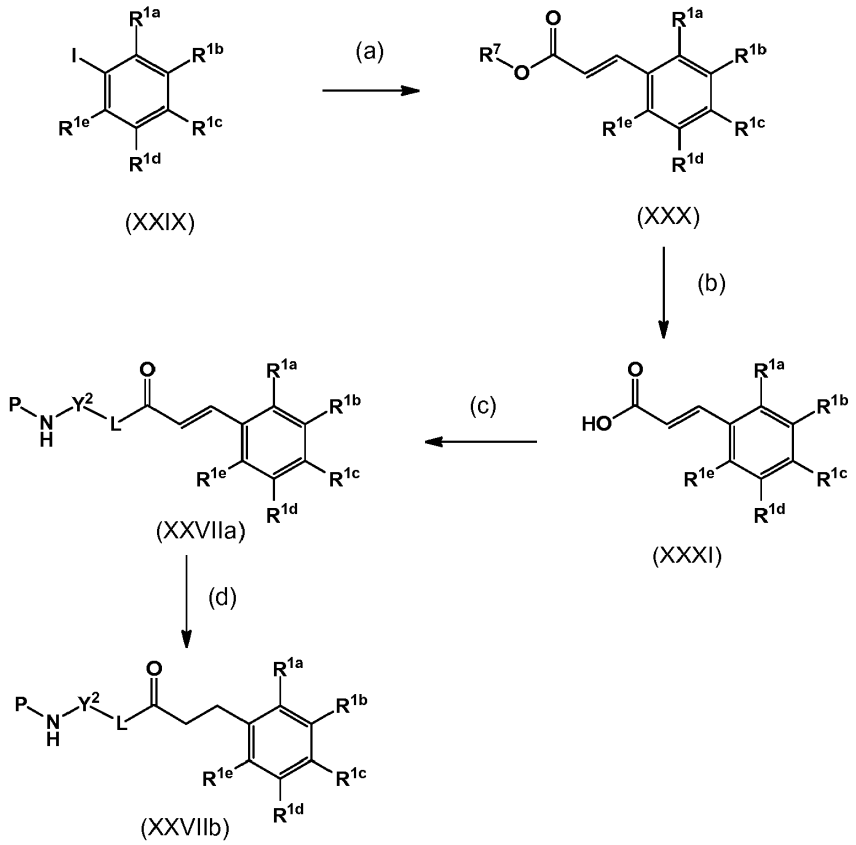


donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{6a}, R^{6b} son según se definieron en la realización 1.

El paso (a) implica la reacción de un bencil alcohol (XXVIII) disuelto en un solvente adecuado como tetrahidrofurano con fósgeno en un solvente adecuado como tolueno, a una temperatura adecuada como 10 °C.

Los compuestos (XXVII) en los que Y^3 es -CH=CH- o $-CR^{6e}R^{6f}CR^{6g}R^{6h}-$ o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 13.

Esquema de referencia 13



donde R^7 es un grupo alquilo, como metilo o etilo, P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo BOC (tert-butoxicarbonilo), L, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, Y^2 son según se definieron en la realización 1.

El paso (a) implica la reacción de un yodobenceno (XXIX) con un éster de acrilato en un solvente adecuado como N,N'-dimetilformamida, con una base adecuada como trietilamina y un catalizador adecuado como paladio bis(tritert-butilfosfina), a una temperatura adecuada como 80 °C.

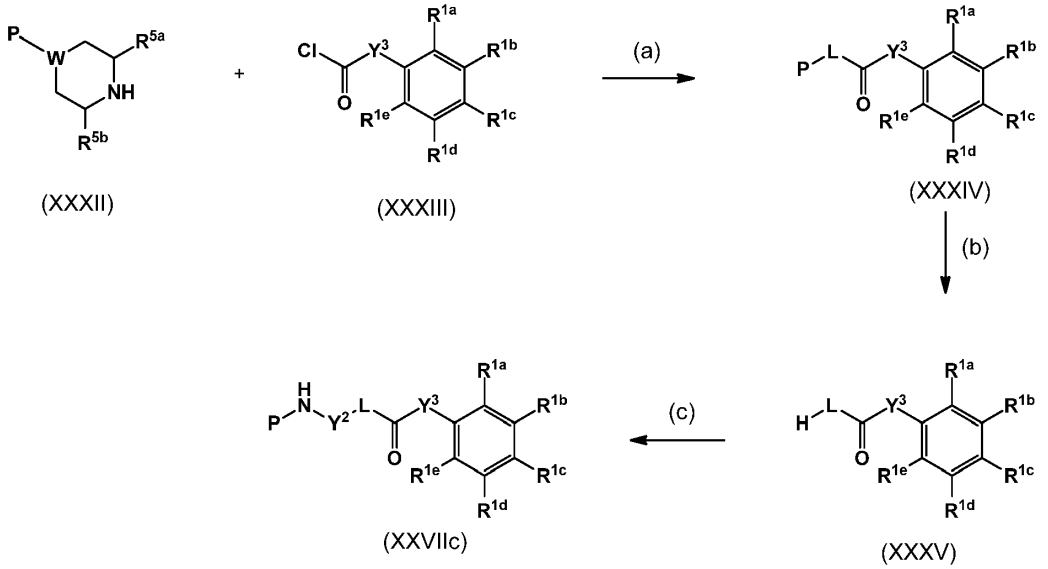
El paso (b) implica la hidrólisis del éster en un solvente adecuado como tetrahidrofurano, con una base adecuada como hidróxido de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (c) implica la reacción de una diamina monoprotegida (XXIV) con un ácido (XXXI) en un solvente adecuado como DMF, en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, por ejemplo, ®T3P o HATU, y una base adecuada como DIPEA, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

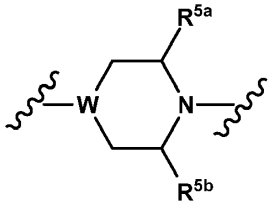
El paso (d) implica la reducción de una cinamida en un solvente adecuado como etanol, en presencia de un catalizador adecuado como platino sobre carbón, bajo una presión de hidrógeno adecuada tal como a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos (XXVII) en los que L es piperazina (XXXII) o bien se pueden adquirir en el comercio o también se pueden preparar de acuerdo con el esquema de referencia 14.

Esquema de referencia 14



donde W es específicamente N, P representa un grupo protector adecuado, por ejemplo, un grupo BOC (tert-butoxicarbonilo), R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, Y^2, Y^3 son según se definieron en la realización 1 y L es específicamente



.

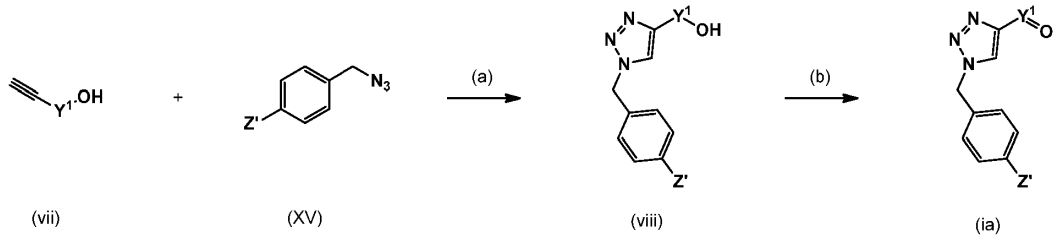
El paso (a) implica la reacción de una amina (XXXII) con un cloroformiato (XXXIII) en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como hidróxido de sodio acuoso, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente; alternativamente la reacción de una amina con un cloruro de ácido en un solvente adecuado como DCM, con una base adecuada como trietilamina, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (b) implica la eliminación de un grupo protector P adecuado, que es muy conocido en el área. Por ejemplo, cuando P es BOC, se trata un compuesto en un solvente adecuado, por ejemplo, DCM, en condiciones ácidas, por ejemplo, mediante la adición de TFA, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (c) implica la reacción de una amina (XXXV) con un aldehído adecuado como metil(3-oxopropil)carbamato de tert-butilo en un solvente adecuado como diclorometano, en presencia de un agente reductor adecuado como triacetoxiborohidruro de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos (i) o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar, donde A es 1,2,3-triazol, de acuerdo con el esquema de referencia 15.

Esquema de referencia 15



donde Z' es H o OMe e Y^1 se define en la realización 1.

El paso (a) implica hacer reaccionar un acetileno (número) con una azida adecuada (XV) como 4-metoxibencil azida en solventes adecuados como tert-butanol y agua, en presencia de un catalizador adecuado como el que se forma *in situ* a partir de acetato de cobre y ascorbato de sodio, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

El paso (b) implica hacer reaccionar un alcohol (número) con un agente oxidante adecuado como periodinano de Dess Martin en un solvente adecuado como diclorometano, a una temperatura adecuada como la temperatura ambiente.

Los compuestos (VI), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVII), (XVIII), (IXX), (XVII), (XXVIII), (XXIX), (XXXII), (XXXIII) y (vii) o bien se pueden adquirir en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos y los productos intermedios como los descritos en este documento también se pueden convertir entre sí de acuerdo con métodos generalmente conocidos por los expertos en la materia.

Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo que se puede eliminar fácilmente, que no es constituyente del producto final particular deseado de los compuestos de la presente invención se designa un "grupo protector", a menos que el contexto indique lo contrario. La protección de grupos funcionales por dichos grupos protectores, los propios grupos protectores, y sus reacciones de escisión se describen por ejemplo, en trabajos de referencia estándares, como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4ª edición, volumen 15/l, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, y Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden eliminar fácilmente (es decir, sin que se produzcan reacciones secundarias indeseadas) por ejemplo, por solvólisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (*v.g.* por escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de manera conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos se pueden formar, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos como sales de metales alcalinos de ácidos orgánicos carboxílicos adecuados, por ej., la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, como hidróxido de sodio o potasio, carbonato o hidrogenocarbonato, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, usándose preferentemente cantidades estequiométricas o solo un pequeño exceso de agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, *v.g.* tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Las sales internas de los compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales ácidos y básicos, *v.g.* un grupo carboxi libre y un grupo amino libre, se pueden formar, *v.g.* por neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, *v.g.* con bases débiles, o por tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales se pueden convertir en compuestos libres de conformidad con métodos conocidos por los expertos en la materia. Las sales de metales y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de los isómeros que se pueden obtener de acuerdo con la invención se pueden separar de manera conocida por los expertos en la materia en isómeros individuales; los diastereoisómeros se pueden separar, por ejemplo, por partición entre mezclas polifásicas de solventes, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, en gel de sílice o *v.g.* cromatografía líquida a presión media en una columna de fase reversa, y los racematos se pueden separar, por ejemplo, por formación de sales con reactivos formadores de sales ópticamente puros y separación de la mezcla de diastereoisómeros obtenibles de esa manera, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o por cromatografía en materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con métodos estándar, *v.g.* empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procesos mencionados en este documento precedentemente y en lo sucesivo. Todos los pasos del proceso mencionados antes, se pueden llevar a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en la materia, que incluyen las mencionadas específicamente en ausencia o, normalmente, en presencia de solventes o diluyentes, incluidos, por ejemplo, los solventes o diluyentes que son inertes frente a los reactivos utilizados, y disolverlos, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o de neutralización, por ejemplo, intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, *v.g.* en la forma de H+, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactantes, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo, a una temperatura entre alrededor de -100 °C y alrededor de 190 °C, incluidas, por ejemplo, entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente 150 °C, por ejemplo, entre -80 y -60 °C, a temperatura ambiente, a una

temperatura entre -20 y 40 °C o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, cuando corresponda bajo presión, y/o en atmósfera inerte, por ejemplo, en atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman se pueden separar en los isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo, racematos o mezclas de diastereoisómeros, por ejemplo, análogamente a los métodos descritos en "Pasos adicionales del proceso".

Los solventes entre los cuales se pueden elegir los solventes que son adecuados para cualquier reacción particular, incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres como alcanoatos inferiores de alquilos inferiores, por ejemplo, acetato de etilo, éteres como éteres alifáticos, por ejemplo, éter dietílico, o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos líquidos aromáticos, como benceno o tolueno, alcoholes como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases como bases heterocíclicas de nitrógeno, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácidos carboxílicos como anhídridos de ácidos alcanoicos inferiores, por ejemplo, anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de esos solventes, por ejemplo, soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procesos. Dichas mezclas de solventes también se pueden usar en el procesamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o partición.

Los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el solvente utilizado para la cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

La divulgación se refiere también a esas formas del proceso en las cuales un compuesto que se puede obtener como un producto intermedio en cualquier etapa del proceso se usa como material de partida y se llevan a cabo los restantes pasos del proceso, o en las cuales el material de partida se forma en las condiciones de reacción o se usa en forma de un derivado, por ejemplo, en forma protegida o en forma de una sal, o un compuesto que se puede obtener mediante el proceso de acuerdo con la divulgación se produce en las condiciones del proceso y se procesa posteriormente *in situ*.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, solventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención se pueden adquirir en el comercio o se pueden producir mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la materia.

Según se usan en este documento, las expresiones "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refieren a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas en las cuales puede existir un determinado compuesto de la presente invención e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse a su imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer a su imagen especular. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereoisómeros o racematos de los compuestos de la presente invención. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no se pueden superponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, se pueden designar (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) a la cual ellos rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda correspondiente a la línea D del sodio. Ciertos compuestos de la presente invención descritos en este documento, pueden contener uno o más centros o ejes asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otros estereoisómeros que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de uno de esos posibles isómeros o como mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo de la cantidad de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos dichos posibles isómeros, incluidas las mezclas racémicas, las mezclas de diastereoisómeros y las formas ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto de la presente invención contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener configuración E o Z. Si el compuesto de la presente invención contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende que estén incluidos todos los tautómeros, por ejemplo, para el grupo A en la realización 1.

Según se usa en este documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la presente invención. "Sales" incluye en particular "sales farmacéuticamente aceptables".

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que mantienen la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y, que habitualmente no son indeseables desde el punto de vista biológico o de otra manera. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y de metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (como hidróxido, carbonato o bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de los compuestos de la presente invención con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Reacciones de este tipo se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, cuando sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Cualquier fórmula proporcionada en este documento también pretende representar las formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas indicadas en este documento excepto que uno o más átomos sean reemplazados por un átomo con una masa atómica o un número atómico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye varios compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos, tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^{2}H y ^{13}C. Dichos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de las reacciones (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o imagenología, como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) incluidos los ensayos de distribución tisular del fármaco o sustrato, o en el tratamiento con radiactividad de pacientes. En particular, puede ser especialmente deseable un compuesto ^{18}F o marcado de la presente invención para estudios con PET o SPECT. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, se pueden preparar en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los esquemas de referencia genéricos, los ejemplos, los ejemplos de referencia y las preparaciones adjuntos, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado, en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento en la semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosis o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que deuterio en este contexto

se considera un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en esta memoria, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de la presente invención está indicado deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico por cada átomo de deuterio designado, de al menos 3.500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4.000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4.500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5.500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6.000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6.333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6.466,7 (97% la incorporación de deuterio), al menos 6.600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6.633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de conformidad con la invención, incluyen aquellos en los que el solvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, *v.g.* D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de la presente invención que contienen grupos capaces de actuar como dadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Esos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de la presente invención mediante procedimientos conocidos de formación de cocristales. Dichos procedimientos incluyen: moler, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución, compuestos de la presente invención con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de esa manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además cocristales que contienen un compuesto de la presente invención.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) del compuesto o los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, (*R*)-, (*S*)- o (*R*,*S*)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o (*S*)-. Los sustituyentes en átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*- (Z)- o *trans*- (*E*)-.

Por consiguiente, según se usa en este documento, un compuesto de la presente invención puede estar en la forma de uno de sus posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros, o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereoisómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o sus mezclas.

Todas las mezclas de isómeros resultantes se pueden separar, basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereoisómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Todos los racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sus sales diastereoisoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y que liberen el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear, por lo tanto, un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, *v.g.,* por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *v.g.,* ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O*,*O*'-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver por cromatografía quiral, *v.g.,* cromatografía líquida de alta presión (HPLC) empleando un adsorbente quiral.

Por otra parte, los compuestos de la presente invención, incluidas sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención, pueden inherentemente o por diseño formar solvatos con solventes farmacéuticamente aceptables (inclusive agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como sin solvatar. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de solvente. Dichas moléculas de solvente son aquellas utilizadas comúnmente en el área farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, p. ej., agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua.

Los compuestos de la presente invención, inclusive sus sales, hidratos y solvatos, pueden inherentemente o por diseño formar polimorfos.

Los compuestos de la presente invención en forma libre o en forma de sal, presentan propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como las indicadas en las pruebas *in vitro* como las provistas en este documento, y por lo tanto están indicados para terapia o para uso como productos químicos de investigación, por ejemplo, como compuestos herramienta.

Por lo tanto en la presente invención y divulgación, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34 para usar en medicina.

Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34 son potentes inhibidores de ATX (véanse los datos de CI_{50} dados a conocer en este documento). Los compuestos de la presente invención son, por lo tanto, útiles para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34 tienen propiedades farmacocinéticas favorables, particularmente después de la administración oral, más particularmente en dosis altas. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34 tienen una solubilidad y perfiles de absorción particularmente favorables.

Por lo tanto, en una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34 para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX. En una realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34 para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX. Además, se describe el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX. Y, también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o afección dependiente de ATX o mediada por ATX que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 34.

Por consiguiente, en otra realización, los compuestos de la invención son útiles para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la presente invención, en donde la enfermedad o afección se elige entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales, asma, EPOC y dolor.

En una realización, los compuestos de la invención son útiles para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la invención, en donde la enfermedad o afección se elige entre fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad pulmonar intersticial parenquimatosa difusa que incluye fibrosis iatrogénica inducida por fármaco, fibrosis ocupacional y/o inducida por el medio ambiente (pulmón del granjero), fibrosis inducida por radiación, fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, fibrosis pulmonar inducida por asbesto, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fibrosis renal, fibrosis tubulointersticial, fibrosis intestinal, fibrosis hepática, fibrosis hepática inducida por alcohol, fibrosis hepática inducida por tóxicos/fármacos, fibrosis hepática inducida por infección, fibrosis hepática inducida por virus, fibrosis cutánea, lesión/fibrosis de médula ósea, mielofibrosis, fibrosis renal, fibrosis cutánea, fibrosis ocular, fibrosis postrasplante, fibrosis hepática con o sin cirrosis, fibrosis cardíaca, prurito neuropático, prurito neurógeno, prurito psicógeno, prurito colestásico, cirrosis biliar primaria, cirrosis hepática, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer ovárico, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer óseo, cáncer de colon, cáncer de intestino, cáncer de cabeza y cuello, diabetes, enfermedad renal poliquística, lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, asma, EPOC, dolor neuropático y dolor por cáncer.

Como se describió antes, los compuestos de la invención son útiles para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con la invención, en donde la enfermedad o afección se elige entre fibrosis pulmonar idiopática, cáncer de mama, cáncer pancreático, cáncer de próstata, prurito colestásico, cirrosis biliar primaria y enfermedad renal poliquística, particularmente fibrosis pulmonar idiopática.

Los compuestos de la invención se formularán habitualmente como composiciones farmacéuticas.

Por lo tanto, en una realización de la invención, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 21, 22 o 27 a 34, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica se puede formular para vías particulares de administración como administración oral, administración parenteral y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en forma sólida (que incluye, pero no exclusivamente, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en forma líquida (incluidas, pero no exclusivamente, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a las operaciones farmacéuticas convencionales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponadores convencionales así como adyudantes, tales como conservantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes y tampones, etc.

Habitualmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que contienen el principio activo junto con

a) diluyentes, *v.g.,* lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, *v.g.,* sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también

c) aglutinantes, *v.g.,* silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, *v.g.,* almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromas y edulcorantes.

Los comprimidos pueden tener un recubrimiento de película o un recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en el área.

Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en el área para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes elegidos del grupo que consiste en agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos no se recubren o se recubren mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0,1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del principio activo.

Las composiciones adecuadas para la aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención con un soporte adecuado. Los soportes adecuados para la administración transdérmica incluyen solventes absorbibles, farmacológicamente aceptables, para facilitar el pasaje a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con soportes, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto de la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para la aplicación tópica, *v.g.,* a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones que se pueden rociar, *v.g.,* para la administración mediante aerosol o similares. Dichos sistemas de administración tópica serán particularmente apropiados para la aplicación dérmica, *v.g.,* para el tratamiento del cáncer de piel, *v.g.,* para uso profiláctico en cremas para protección solar, lociones, aerosoles y similares. Por lo tanto, son particularmente adecuadas para su uso en formulaciones tópicas, incluidas las cosméticas, muy conocidas en el área. Como tales pueden contener agentes solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Según se usa en este documento, una aplicación tópica también se puede aplicar a una inhalación o una aplicación intranasal. Se pueden administrar convenientemente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) desde una presentación de inhalador de polvo seco o un rociador de aerosol desde un recipiente presurizado, una bomba, un rociador, un atomizador o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

Cuando la forma inhalable del principio activo es una composición en aerosol, el dispositivo de inhalación puede ser un vial de aerosol provisto de una válvula adaptada para suministrar una dosis fija, tal como de 10 a 100 µl, por ejemplo, de 25 a 50 µl, de la composición, es decir, un dispositivo conocido como inhalador de dosis fija. Dichos viales de aerosol y procedimientos para contener bajo presión las composiciones en aerosol dentro de ellos adecuados, son muy conocidos por los expertos en la terapia de inhalación. Por ejemplo, una composición en aerosol se puede administrar desde un recipiente metálico recubierto, por ejemplo, como el descrito en el documento EP-A-0642992. Cuando la forma inhalable del principio activo es una dispersión acuosa, orgánica o acuosa/orgánica nebulizable, el

dispositivo de inhalación puede ser un nebulizador conocido, por ejemplo, un nebulizador neumático convencional como un nebulizador de chorro de aire, o un nebulizador ultrasónico, que puede contener, por ejemplo, de 1 a 50 ml, generalmente de 1 a 10 ml, de la dispersión; o un nebulizador manual, a veces denominado inhalador de niebla suave o aerosol suave, por ejemplo, un dispositivo controlado electrónicamente como un AERx (Aradigm, US) o Aerodose (Aerogen), o un dispositivo mecánico como un nebulizador RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) que permite volúmenes de nebulización mucho menores, por ejemplo, de 10 a 100 µl, que los nebulizadores convencionales. Cuando la forma inhalable del principio activo es una forma particulada dividida finamente, el dispositivo de inhalación puede ser, por ejemplo, un dispositivo de inhalación de polvo seco adaptado para suministrar polvo seco desde una cápsula o blíster que contiene un polvo seco que contiene una unidad de dosificación de (A) y/o (B) o un dispositivo de inhalación de polvo seco multidosis (IPSM) adaptado para suministrar, por ejemplo, 3-25 mg de polvo seco que contiene una unidad de dosificación de (A) y/o (B) por cada accionamiento. La composición en polvo seco contiene preferentemente un diluyente o soporte, como lactosa, y un compuesto que ayuda a proteger contra el deterioro del comportamiento del producto debido a la humedad, por ejemplo, estearato de magnesio. Dichos dispositivos de inhalación de polvo seco adecuados incluyen los dispositivos que se dan a conocer en los documentos US 3991761 (que incluye el dispositivo AEROLIZER™), WO 05/113042 (que incluye el dispositivo BREEZHALER™), WO 97/20589 (que incluye el dispositivo CERTIHALER™), WO 97/30743 (que incluye el dispositivo TWISTHALER™), WO 05/37353 (que incluye el dispositivo GYROHALER™), US 6536427 (que incluye el dispositivo DISKUS™), WO 97/25086 (que incluye el dispositivo DISKHALER™), WO 95/14089 (que incluye el dispositivo GEMINI™), WO 03/77979 (que incluye el dispositivo PROHALER™), y también los dispositivos dados a conocer en los documentos WO 08/51621, WO 09/117112 y US 2005/0183724.

Por consiguiente, la divulgación también incluye (A) un compuesto de la presente invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma inhalable; (B) un medicamento inhalable que contiene un compuesto de la presente invención en forma inhalable junto con un soporte farmacéuticamente aceptable en forma inhalable; (C) un producto farmacéutico que contiene un compuesto de la presente invención en forma inhalable en asociación con un dispositivo de inhalación; y (D) un dispositivo de inhalación que contiene un compuesto de la presente invención en forma inhalable.

La dosis de los agentes de la invención, según se definieron en este documento, empleadas en la práctica de la presente invención, variarán, por supuesto, dependiendo, por ejemplo, de la afección particular que se va a tratar, el efecto deseado y el modo de administración. En general, las dosis diarias adecuadas para la administración por inhalación son del orden de 0,0001 a 30 mg/kg, habitualmente de 0,01 a 10 mg por paciente, en tanto para la administración oral, las dosis diarias adecuadas son del orden de 0,01 a 100 mg/kg.

La presente invención, según se definió en este documento, proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas anhidras que contienen los compuestos de la presente invención como principios activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas anhidras de la invención, se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que contengan poca humedad, y condiciones de baja humectación o baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de modo que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no exclusivamente, envases de láminas metálicas selladas herméticamente, plásticos, recipientes de dosis unitarias (*v.g.,* viales), envase tipo blíster y tiras.

La divulgación proporciona además composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas que contienen uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como principio activo. Dichos agentes, denominados en este documento "estabilizantes", incluyen, pero no exclusivamente, antioxidantes como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal, etc.

El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con, antes o después de, uno o más de otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención, según se definió en este documento, se puede administrar por separado, por la misma vía de administración o una diferente, o junto, en la misma composición farmacéutica, con los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto farmacéutico que contiene un compuesto de la presente invención, según se definió en este documento, y al menos otro agente terapéutico, como una preparación combinada para uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por bloqueo del canal epitelial de sodio. Los productos provistos como una preparación combinada incluyen una composición que contiene el compuesto de la presente invención y el otro u otros agentes terapéuticos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la presente invención y el otro u otros agentes terapéuticos en forma separada, *v.g.* en forma de un kit.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 21, 22 o 27 a 34 y uno o más coagentes terapéuticamente activos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede contener un excipiente farmacéuticamente aceptable, según se describió antes.

En una realización, la divulgación proporciona un kit que contiene dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la presente invención. En una realización, el kit comprende medios para mantener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de un kit de ese tipo es un envase tipo blíster, como el utilizado habitualmente para el empaquetado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la divulgación se puede usar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las distintas composiciones a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las distintas composiciones una en función de la otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit de la invención comprende habitualmente indicaciones para la administración.

En una realización de la invención, se proporciona una combinación farmacéutica, que contiene:
una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 21, 22 o 27 a 34, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

En una realización, se proporciona una combinación farmacéutica, según se describió en este documento, en donde el coagente terapéuticamente activo se elige entre inmunosupresores, analgésicos, agentes antineoplásicos, antiinflamatorios, antagonistas del receptor de quimiocinas, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de la formación de leucotrienos, inhibidores de la monoacilglicerol cinasa, inhibidores de la fosfolipasa A1, inhibidores de la fosfolipasa A2, inhibidores de la lisofosfolipasa D (lisoPLD), descongestionantes, antihistamínicos, mucolíticos, anticolinérgicos, antitusígenos, expectorantes y agonistas β-2.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen esteroides, por ejemplo, corticoesteroides. Los esteroides adecuados incluyen budesonida, beclametasona (por ejemplo, dipropionato), butixocort (por ejemplo, propionato), ciclesonida, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, fluticasona (por ejemplo, propionato o furoato), metilprednisolona, mometasona (por ejemplo, furoato), prednisolona, rofleponida y triamcinolona (por ejemplo, acetónido). En ciertas realizaciones preferidas, el esteroide es un corticoesteroide de acción prolongada como budesonida, ciclesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona o furoato de mometasona.

Los agonistas β_2 adecuados incluyen arformoterol (por ejemplo, tartrato), abediterol, albuterol/salbutamol (por ejemplo, racemato o un solo enantiómero como el enantiómero R, o una de sus sales especialmente sulfato), bambuterol, bitolterol (por ejemplo, mesilato), carmoterol, clembuterol, etanterol, fenoterol (por ejemplo, racemato o un solo enantiómero como el enantiómero R, o una de sus sales especialmente bromhidrato), flerbuterol, arformoterol (por ejemplo, tartrato), formoterol (por ejemplo, racemato o un solo diastereoisómero como el diastereoisómero R,R, o una de sus sales especialmente fumarato o fumarato dihidratado), indacaterol (por ejemplo, racemato o un solo enantiómero como el enantiómero R, o una de sus sales especialmente maleato, acetato o xinafoato), metaproterenol, milveterol (por ejemplo, clorhidrato), naminterol, olodaterol (por ejemplo, racemato o un solo enantiómero como el enantiómero R, o una de sus sales especialmente clorhidrato), pirbuterol (por ejemplo, acetato), procaterol, reproterol, salmefamol, salmeterol (por ejemplo, racemato o un solo enantiómero como el enantiómero R, o una de sus sales especialmente xinafoato), terbutalina (por ejemplo, sulfato) y vilanterol (o una de sus sales especialmente trifenatato). En ciertas realizaciones preferidas, el agonista β_2 es un agonista β_2 de acción ultra prolongada como indacaterol, o potencialmente carmoterol, milveterol, olodaterol o vilanterol. En una realización preferida uno de los segundos principios activos es indacaterol (es decir, (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona) o una de sus sales. Este es un agonista del receptor adrenérgico β_2 que tiene una duración de la acción especialmente prolongada (es decir, durante 24 horas) y un inicio de la acción breve (es decir, alrededor de 10 minutos). Este compuesto se prepara mediante los procesos descritos en las solicitudes de patente internacionales WO 2000/75114 y WO 2005/123684. Es capaz de formar sales de adición de ácido, particularmente sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Una sal preferida de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona es la sal de maleato. Otra sal preferida es acetato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona. Otra sal preferida es xinafoato de (R)-5-[2-(5,6-dietil-indan-2-ilamino)-1-hidroxietil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona.

Los fármacos broncodilatadores adecuados incluyen agentes anticolinérgicos o antimuscarínicos, como aclidinio (por ejemplo, bromuro), BEA-2108 (por ejemplo, bromuro), BEA-2180 (por ejemplo, bromuro), CHF-5407, darifenacina (por ejemplo, bromuro), darotropio (por ejemplo, bromuro), glicopirrolato (por ejemplo, racemato o un solo enantiómero, o una de sus sales especialmente bromuro), dexpirronio (por ejemplo, bromuro), ipratropio (por ejemplo, bromuro), otilonio (por ejemplo, bromuro), oxitropio (por ejemplo, bromuro), oxibutinina, pirenzepina, revatropato (por ejemplo, bromhidrato), solifenacina (por ejemplo, succinato), terodilina, umeclidinio (por ejemplo, bromuro), AZD-8683, tiotropio (por ejemplo, bromuro), tolterodina (por ejemplo, tartrato), trospio (por ejemplo, cloruro), y los descritos en los documentos WO06/048225, WO06/066928 y WO06/066929. En ciertas realizaciones preferidas, los antagonistas muscarínicos son antagonistas muscarínicos de acción prolongada como bromuro de darotropio, glicopirrolato o bromuro de tiotropio.

Los fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores duales adecuados incluyen un agonista del receptor adrenérgico beta-2/antagonista muscarínico dual tal como GSK-961081 (por ejemplo, succinato) y AZD-2115.

Las sustancias farmacológicas antihistamínicas adecuadas incluyen clorhidrato de cetirizina, acetaminofén, fumarato de clemastina, prometazina, loratadina, desloratadina, difenhidramina y clorhidrato de fexofenadina, activastina, astemizol, azelastina, ebastina, epinastina, mizolastina y tefenadina, así como los dados a conocer en los documentos JP 2004107299, WO 03/099807 y WO 04/026841.

Parte experimental

Ejemplos

Los ejemplos siguientes pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones de la misma. Los ejemplos que no están comprendidos por el alcance reivindicado se proporcionan como ejemplos de referencia.

Condiciones generales:

Los espectros de masas se adquirieron en sistemas LC-MS, SFC-MS o GC-MS empleando electronebulización, métodos de ionización química y por impacto electrónico de una gama de instrumentos de las configuraciones siguientes: Sistemas de HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas Agilent 6110, o un espectrómetro de masas Micromass Platform o un espectrómetro de masas Thermo LTQ; un sistema Waters Acquity UPLC con un espectrómetro de masas SQD, un sistema de HPLC Waters FractionLynx con un espectrómetro de masas 3100, un sistema Waters UPC2 con un espectrómetro de masas TQD o un sistema de SFC-MS Waters Prep100 con un espectrómetro de masas SQD2. [M+H]+ se refiere al ion molecular protonado de la especie química.

Los espectros de RMN se ejecutaron en un espectrómetro de RMN Bruker AVANCE 400 MHz o 500MHz utilizando ICON-RMN, bajo el control del programa TopSpin. Los espectros se midieron a 298 K, a menos que se indique lo contrario, y se midieron por referencia a la resonancia del solvente.

Las temperaturas se indican en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se realizan a presión reducida, preferentemente entre alrededor de 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20-133 mbar). La estructura de los productos finales, productos intermedios y materiales de partida se confirma por métodos analíticos estándar, *v.g.,* microanálisis y características espectroscópicas, *v.g.,* MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en el área. Si no se definen, los términos tienen los significados generalmente aceptados.

Abreviaturas:

Anh.	anhidro(a)
ac.	acuoso(a)
BOC	tert-butoxicarbonilo
Br	ancho
BSA	seroalbúmina bovina
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora(s)

HATU	Hexafluorofosfato de (*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio)
HBSS	solución salina equilibrada de Hanks
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
HRP	peroxidasa de rábano
Int.	producto intermedio
LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
MeOH	metanol
Me	metilo
MS	espectrometría de masas
m	multiplete
min	minuto(s)
ml o mL	mililitro(s)
m/z	relación entre masa y carga
RMN	resonancia magnética nuclear
NMM	N-metilmorfolina
O/N	toda la noche
PS	soportado en polímero
PE-AX	intercambio de polietileno-anión (por ej., columnas Isolute® PE-AX de Biotage)
T3P®	anhídrido propilfosfónico
TA	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
s	singulete
SCX-2	intercambio catiónico fuerte (por ej., columnas Isolute® SCX-2 de Biotage)
sol.	solución
t	triplete
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Con referencia a los ejemplos y a los ejemplos de referencias siguientes, los compuestos de los ejemplos y de los ejemplos de referencia se sintetizaron utilizando los métodos descritos en este documento, u otros métodos, que son conocidos en el área.

Los diversos materiales de partida, productos intermedios, y compuestos de los ejemplos y de los ejemplos de referencia se pueden aislar y purificar, cuando corresponda, empleando técnicas convencionales como precipitación, filtración, cristalización, evaporación, destilación y cromatografía. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Las sales se pueden preparar a partir de compuestos mediante procedimientos de formación de sales conocidos.

Se debe entender que los compuestos orgánicos de acuerdo con las realizaciones preferidas pueden presentar el fenómeno de tautomerismo. Como las estructuras químicas de esta memoria solo pueden representar a uno de las posibles formas tautoméricas, se debe entender que los compuestos de los ejemplos y de los ejemplos de referencia abarcan todos las formas tautoméricas de la estructura dibujada.

Si no se indica lo contrario, las condiciones analíticas de HPLC son las siguientes:

2 min pH bajo v 02:

Columna:	Waters Acquity CSH 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,1% de TFA B: acetonitrilo + 0,1% de TFA
Velocidad de flujo:	1,0 mL/min
Gradiente:	0,0minuto 5%B, 0,2-1,55minuto 5-98%B, 1,55-1,75minuto 98%B, 1,75-1,8minuto 98-5%B

2 min pH bajo v 01:

Columna:	Waters Acquity CSH 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	1,0 mL/min
Gradiente:	0,0minuto 5%B, 0,2-1,55minuto 5-98%B, 1,55-1,75minuto 98%B, 1,75-1,8minuto 98-5%B

2 min pH bajo v 03:

Columna:	Waters Acquity CSH 1,7 µm, 2,1 x 50 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	1,0 mL/min
Gradiente:	0,0minuto 5%B, 0,2-1,8minuto 5-98%B, 1,8-2,1 minuto 98%B, 2,1-2,3minuto 98%B

2 min LC_v 001

Columna	Waters BEH C18 100 x 2,1 mm, 1,7 µm
Temperatura de la columna	50 °C
Eluyentes	A: H_2O, B: acetonitrilo, ambos con 0,1% de TFA
Velocidad de flujo	0,7 mL/min
Gradiente	0,25 minuto 5% B; 5% a 95% B en 1,00 minuto, 0,25 minuto 95% B

8 min pH bajo v 01:

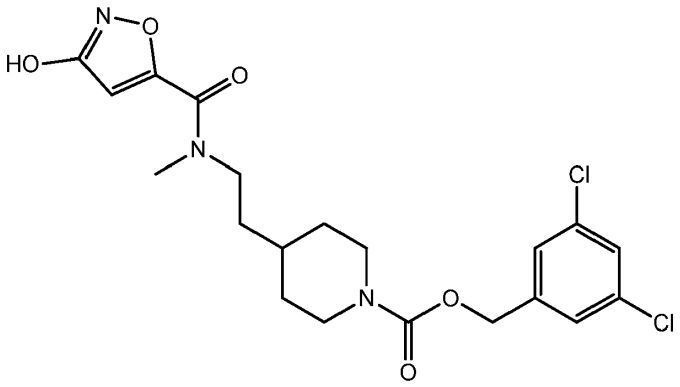
Columna:	Waters Acquity CSH 1,7 µm, 2,1 x 100 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	0,7 mL/min
Gradiente:	0,0minuto 2%B, 0,3-6,5minuto 2-98%B, 6,5-7,5minuto 98%B, 7,5-8,0minuto 5-98%B

10 min pH bajo v 01:

Columna:	Waters Acquity CSH 1,7 µm, 2,1 x 100 mm
Temperatura:	50 °C
Fase móvil:	A: agua + 0,1% de ácido fórmico B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico
Velocidad de flujo:	0,7 mL/min
Gradiente:	0,0minuto 2%B, 0,5-8,0minuto 2-98%B, 8,0-9,0minuto 98%B, 9,0-9,1 minuto 98-2%B

Ejemplo de referencia 1:

4-(2-(3-Hidroxi-N-metilisoxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(2-((tert-Butoxicarbonil)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo

Una mezcla que contenía (2-(piperidin-4-il)etil)carbamato de tert-butilo (1,85 g, 8,10 mmol) en DCM (80 ml), solución acuosa sat. de bicarbonato de sodio (20 ml, 8,10 mmol) y carbonoclorhidato de 3,5 diclorobencilo (preparado de acuerdo con Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21(21), 6608-6612; 2011, producto intermedio 33)(1,940 g, 8,10 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se trató con solución de NaOH 2 M (50 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) 7,3 (1H, s), 7,2 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,5 (1H, s), 4,2 (2H, s), 3,2 (2H, s a), 2,8 (2H, s a), 1,75 (2H, d), 1,5 (11H, m), 1,15 (2H, m)

Paso 2: 4-(2-((tert-Butoxicarbonil)(metil)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una solución de 4-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) (3,5 g, 8,11 mmol) en DMF (40 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó hidruro de sodio al 60%/aceite (0,487 g, 12,17 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 15 min y después se calentó hasta temperatura ambiente. Se le agregó yodometano (0,761 ml, 12,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se detuvo con cloruro de amonio (20 ml). La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La porción orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice de 80 g en DCM y se eluyó con 0-100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR = 1,58 minutos; MS m/z 345,2 y 347,2 [M-BOC+H]+; Método 2 min pH bajo v 02 1H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) 7,3 (1H, s), 7,2 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,2 (1H, s a), 3,3 (2H, t), 3,2 (2H, s a), 2,85 (3H, s), 2,8 (2H, s a), 1,8 (2H, d), 1,5 (11H, s), 1,15 (2H, m),

Paso 3: 4-(2-(Metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo

A una solución de 4-(2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (paso 2) (2,73 g, 6,13 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (19 ml, 247 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en solución sat. de bicarbonato de sodio (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La porción orgánica se secó usando $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite se aplicó a un cartucho de sílice de 40 g en DCM y se eluyó con 0-20% de MeOH/DCM que contenía 1% de amoníaco acuoso para proporcionar el compuesto del título;

LCMS; TR = 0,83 minutos; MS m/z 354,3 y 347,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

1H RMN (400 Mhz, MeOD) 7,45 (1H, s), 7,4 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,2 (2H, d), 2,8 (4H, M), 2,6 (3H, s), 1,8 (2H, d), 1,6 (3H, m), 1,2 (2H, m).

Paso 4: 4-(2-(3-Hidroxi-N-metilisoxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

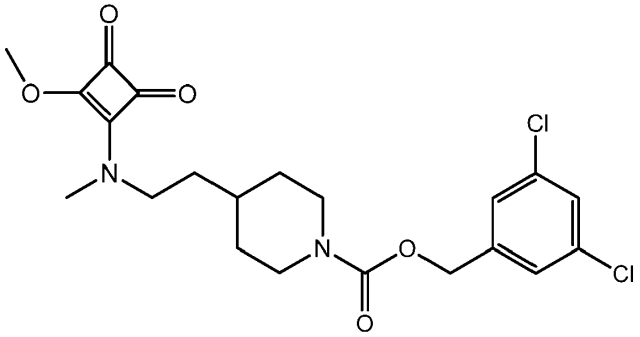
Una solución que contenía 3-hidroxiisoxazol-5-carboxilato de metilo (20,72 mg, 0,145 mmol), 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (paso 3) (50 mg, 0,145 mmol) y 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1H-pirimido[1,2-a]pirimidina (20,16 mg, 0,145 mmol) en DMF (483 µl) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400Mhz, MeOD) 7,4 (1H, s), 7,3 (2H, s), 6,35 (1H, d), 5,1 (2H, s), 4,15 (2H, s a), 3,6 (2H, c), 3,2 (3H, d), 2,9 (2H, s a), 1,9 (1H, d), 1,6 (4H, m), 1,1 (2H, m),

LC-MS: TR 5,24 minutos; MS m/z 456 [M+H]+; Método 10 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 2:

4-(2-((2-Metoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)(metil)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



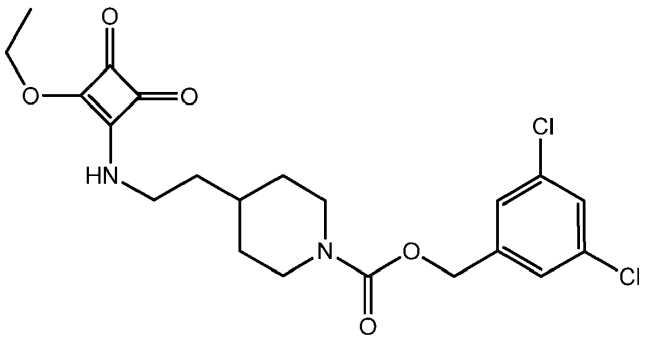
Se calentó una solución de 3,4-dimetoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (20,58 mg, 0,145 mmol) y trietilamina (81 µl, 0,579 mmol) en MeOH (483 µl) a 45 °C durante 30 min. Se agregó gota a gota 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) (50 mg, 0,145 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el producto oleoso crudo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y el solvente se concentró a presión reducida. El producto crudo se suspendió en MeOH y se sometió a ultrasonido. El sólido blanco resultante se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400Mhz, DMSO-d6) 7,6 (1H, s), 7,45 (2H, s) 5,1 (2H, s), 4,3 (3H, s), 4 (2H, d), 3,65 (1H, t), 3,2 (1H, s), 3,05 (1H, s), 2,8 (1H, s a), 1,7 (2H, s a), 1,55 (2H, s a), 1,5 (1H, s a), 1 (1H, m),

LC-MS: TR 5,51 minutos; MS m/z 455,6 [M+H]+; Método 10 min pH bajo

Ejemplo de referencia 3:

4-(2-((2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(2-Aminoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(tert-butoxicarbonilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 1) análogamente al ejemplo de referencia 1, paso 3;

LCMS: TR = 0,94 minutos; MS m/z 331,1 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 02

Paso 2: 4-(2-((2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo

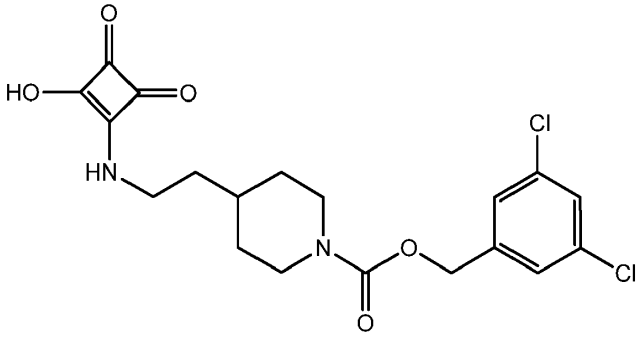
El compuesto del título se preparó a partir de 3,4-dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona y 4-(2-aminoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) análogamente al ejemplo de referencia 2;

1H RMN (400Mhz, DMSO-d6) 7,6 (1H, s), 7,4 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,65 (2H, d), 4 (2H, d), 3,55 (1H, s a), 2,8 (2H, s a), 1,7 (2H, d), 1,5 (3H, m), 1,35 (4H, M), 1 (2H, m)

LC-MS: TR 5,38 minutos; MS m/z 455 [M+H]+; Método 10 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 4:

4-(2-((2-Hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



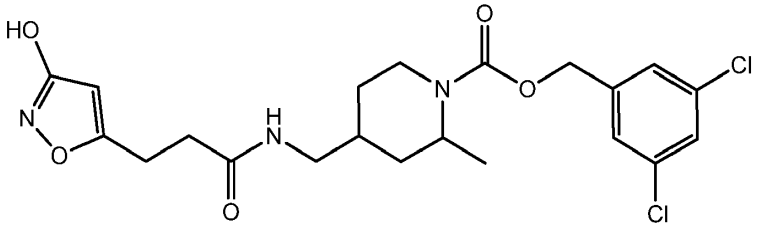
Una mezcla que contenía 4-(2-((2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 3) (35 mg, 0,077 mmol) y HCl (ac.) 6 M (38,4 µl, 0,077 mmol) en THF (256 µl) se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión para dar una suspensión acuosa. La suspensión se filtró, se secó al aire y se particionó entre EtOAc y agua. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar una solución acuosa y después se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400Mhz, MeOD) 7,4 (1H, s), 7,35 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,15 (2H, d), 3,65 (2H, t), 2,9 (2H, s a), 1,85 (2H, d), 1,6 (2H, m), 1,3 (1H, s), 1,15 (2H, m)

LC-MS: TR 1,39 minutos; MS m/z 425 [M+H] +; Método 10 min pH bajo

Ejemplo de referencia 5:

4-((3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: (2-Metilpiperidin-4-il)metanamina

Una mezcla que contenía 4-(aminometil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2 g, 8,76 mmol) y ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol) en DCM (29,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 de 10 g y se lavó con DCM. El producto se eluyó con amoníaco 7 M en MeOH y se concentró a presión reducida. El material crudo se suspendió en EtOH y se filtró. El filtrado se

concentró a presión para proporcionar el compuesto del título que se usó en el paso subsiguiente sin purificación adicional.

Paso 2: ((2-Metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo

Una mezcla que contenía (2-metilpiperidin-4-il)metanamina (paso 1) (1,123 g, 8,76 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (2,237 ml, 9,63 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,535 g, 4,38 mmol) en DCM (29,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con un volumen mínimo de agua. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título; LC-MS: TR 0,45 minutos; MS m/z 227 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: 4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo

Una mezcla que contenía ((2-metilpiperidin-4-il)metil)carbamato de tert-butilo (paso 2) (1,15 g, 5,04 mmol) y carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (1,327 g, 5,54 mmol) en DCM (15 ml) se trató con bicarbonato de sodio ac. saturado (0,504 ml, 5,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La porción orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación posterior por cromatografía en sílice, eluyendo en 0-20% de amoníaco 2 M en MeOH en DCM proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: TR 1,38 minutos; MS m/z 429 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

Paso 4: 4-(Aminometil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla compuesta por 4-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 3) (970 mg, 2,249 mmol) y ácido trifluoroacético (173 µl, 2,249 mmol) en DCM (7,5 ml) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 de 10 g y se lavó con MeOH. El producto se eluyó con amoníaco 2 M en MeOH y las fracciones del producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR 0,84 minutos; MS m/z 331[M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

Paso 5: 4-((3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

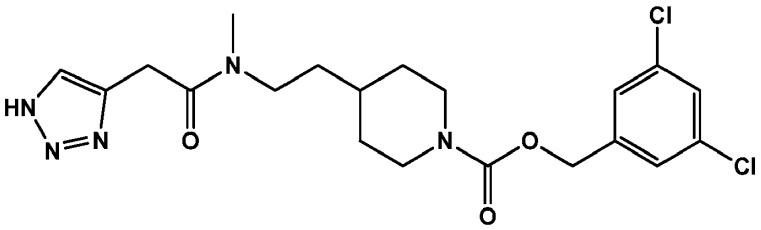
Una mezcla compuesta por ácido 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanoico (40,2 mg, 0,256 mmol), 4-(aminometil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 4) (84,7 mg, 0,128 mmol), base de Huenig (89 µl, 0,511 mmol) y **T3P**® (solución al 50% en DMF)(149 µl, 0,256 mmol) en DMF (426 µl) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró a presión y se diluyó con agua. La solución acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar una solución acuosa y después se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400Mhz, MeOD) 7,45 (1H, s), 7,35 (2H, s), 5,1 (2H, t), 4 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,2 (2H, m), 3,1 (1H, m), 3 (2H, t), 2,6 (2H, t), 1,85 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,3 (4H, m),

LC-MS: TR 4,65 minutos; MS m/z 470 [M+H]+; Método 10 min pH bajo

Ejemplo de referencia 6:

4-(2-(N-Metil-2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)acetamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Una mezcla compuesta por 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) (100 mg, 0,290 mmol), ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)acético (55,2 mg, 0,434 mmol), T3P® (solución al 50% en DMF) (338 µl, 0,579 mmol) y base de Huenig (101 µl, 0,579 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se concentró a presión. El residuo crudo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc.

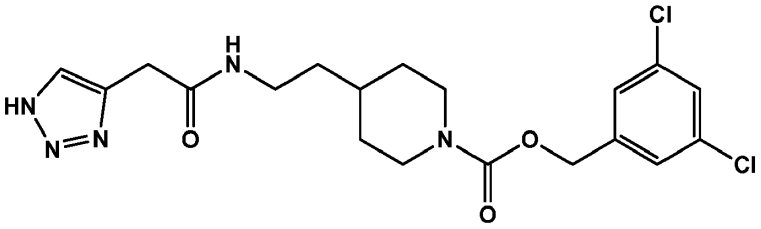
La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y el solvente se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar una solución acuosa y después se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400Mhz, MeOD) 7,75 (1H, s a), 7,5 (1H, s), 7,35 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,15 (2H, s a), 3,9 (2H, s), 3,5 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3 (1H, s), 2,9 (2H, s a), 1,8 (2H, d), 1,5 (3H, m), 1,15 (2H, m)

LC-MS: TR 4,78 minutos; MS m/z 454 [M+H]+; Método 10 min pH bajo

Ejemplo de referencia 7:

4-(2-(2-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)acetamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



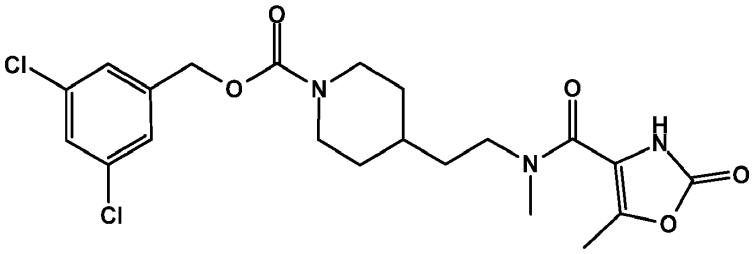
Una mezcla compuesta por 4-(2-aminoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 3, paso 1) (100 mg, 0,302 mmol), ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)acético (57,6 mg, 0,453 mmol), solución de anhídrido 1-propanofosfónico (0,353 mL, 0,604 mmol) y base de Huenig (0,105 mL, 0,604 mmol) en DMF (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y el solvente se concentró a presión. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar una solución acuosa y después se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400Mhz, MeOD) 7,7 (1H, s a), 7,45 (1H, s), 7,35 (2H, s), 5,1 (2H, s), 4,15 (2H, d), 3,7 (2H, s), 3,25 (2H, t), 2,85 (2H, s a), 1,75 (2H, d), 1,5 (3H, m), 1,1 (2H, m)

LC-MS: TR 4,58 minutos; MS m/z 440 [M+H]+; Método 10 min pH bajo

Ejemplo de referencia 8:

4-(2-(N,5-Dimetil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

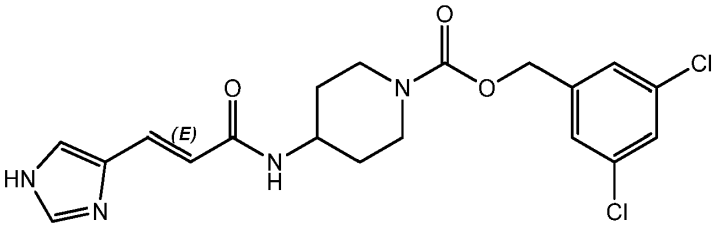


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) y ácido 5-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxílico análogamente al ejemplo de referencia 6;

LC-MS: TR 1,22 minutos; MS m/z 470,4 y 472,4 (M+H)+; Método 2 min pH bajo v 01.

Ejemplo de referencia 9:

(E)-4-(3-(1H-Imidazol-4-il)acrilamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(tert-Butoxicarbonilamino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla que contenía piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (5 g, 24,97 mmol), alcohol 3,5-diclorobencílico (4,42 g, 24,97 mmol) y carbonildiimidazol (4,05 g, 24,97 mmol) en DMF (83 ml) se calentó a 50 °C con agitación durante 3 días. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El material crudo se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con HCl 1 M, una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en sílice eluyendo con 50-100% de EtOAc en iso-hexano y después 1-10% de MeOH en EtOAc para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,26 minutos; MS m/z 303,2 [M-BOC+H]+; Método 2 min pH bajo

Paso 2: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

A una solución de 4-(tert-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) (5,3098 g, 13,17 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó HCl 4 M en dioxano (33 ml, 132 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título como la sal de clorhidrato; LC-MS: Rt 0,70 min; MS m/z 303,2 y 305,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo

Paso 3: (E)-4-(3-(1H-Imidazol-4-il)acrilamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

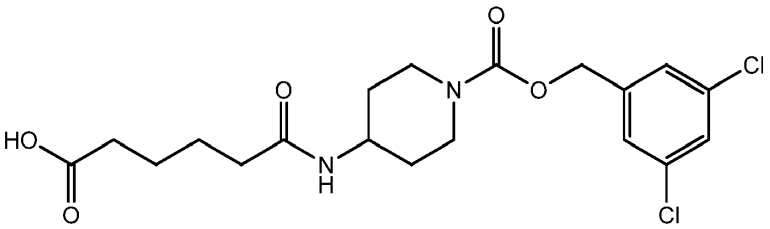
A una solución de ácido urocánico (122 mg, 0,883 mmol) y sal de HCl de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) (300 mg, 0,883 mmol) en DCM (2 mL) se le agregó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (169 mg, 0,883 mmol) y N-metilmorfolina (0,291 mL, 2,65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en MeOH y se purificó en un cartucho Isolute® SCX-2 eluyendo con MeOH seguido de amoníaco 2 N en MeOH. Se llevó a cabo una purificación posterior utilizando 0-100% de EtOAc en iso-hexano y después 0-15% de MeOH en EtOAc para proporcionar el producto del título como un sólido;

LC-MS: TR 0,84 minutos; MS m/z 423,3 y 425,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

1H RMN (400Mhz, d_6-DMSO) δ 12,15-11,90 (1H, s a), 7,67-7,60 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,40-7,37 (2H, m), 7,32-7,28 (2H, m), 6,52-6,47 (1H, d a), 5,10 (2H, s), 3,94-3,85 (3H, m), 3,09-2,97 (2H, m), 1,85-1,78 (2H, m), 1,44-1,35 (2H, m) (adquirido a 363 K)

Ejemplo de referencia 10:

Ácido 6-((1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-6-oxohexanoico



Paso 1: 4-(6-Etoxi-6-oxohexanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

A una suspensión de éster mono etílico del ácido adípico (154 mg, 0,883 mmol) y sal de HCl de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (Ejemplo de referencia 9, paso 2)(300 mg, 0,883 mmol) en DMF (2 mL) se le agregó base de Huenig (0,771 mL, 4,42 mmol) y T3P® (al 50% en DMF) (1,031 mL, 1,767 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el producto del título;

LC-MS; TR 1,24 minutos; MS m/z 459,1 y 461,1 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: Ácido 6-((1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-6-oxohexanoico

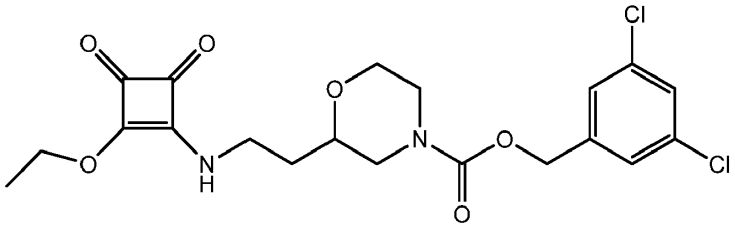
A una suspensión de 4-(6-etoxi-6-oxohexanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) (130 mg, 0,283 mmol) en THF (3 mL)/agua (1 mL) se le agregó $LiOH.H_2O$ (26,1 mg, 0,623 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla resultante se diluyó con agua y EtOAc y la porción acuosa se acidificó con solución de HCl 0,1 M (pH 5-6). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 4,35 minutos; MS m/z 431,1, 433,1 [M+H]+; Método 10 min pH bajo v 01

1H RMN (400Mhz, d_6-DMSO) δ 12,0 (1H, s), 7,78-7,76 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,42 (2H, s), 5,08 (2H, s), 3,92-3,89 (2H, d a), 3,80-3,70 (1H, m), 3,10-2,87(2H, m a), 2,2-2,18 (2H, t), 2,07-2,03 (2H, t), 1,77-1,7 (2H, m), 1,54-1,42(4H, m), 1,32-1,20 (2H, m)

Ejemplo de referencia 11:

2-(2-((2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 2-(2-((tert-Butoxicarbonil)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

A una mezcla compuesta por (2-morfolin-2-iletil)carbamato de tert-butilo (3 g, 13,03 mmol) en DCM (100 ml), se le agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml, 13,03 mmol), seguida de carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (3,43 g, 14,33 mmol). La mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se trató con solución de NaOH 2 M (50 ml). La mezcla de reacción se separó y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

LCMS TR = 1,36 minutos; MS m/z 433,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01.

Paso 2: 2-(2-Aminoetil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla compuesta por 2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) (500 mg, 1,154 mmol) y ácido trifluoroacético (3.556 µl, 46,2 mmol) en DCM (3,8 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el producto crudo se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ sat. y la porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR: 0,72 minutos; MS m/z 333 $[M+H]^+$; Método 2 min pH bajo_v 01.

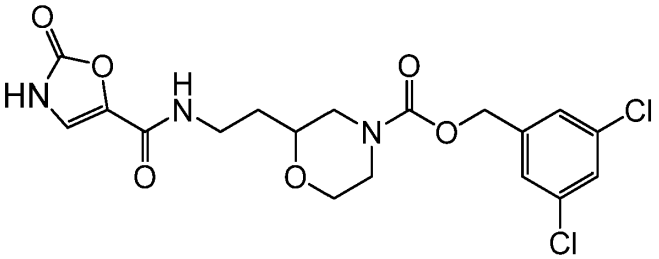
Paso 3: 2-(2-((2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla compuesta por 3,4-dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (77 mg, 0,453 mmol) y trietilamina (253 µl, 1,813 mmol) en EtOH (1.511 µl) se agitó a 40 °C durante 20 minutos bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se le agregó gota a gota 2-(2-aminoetil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) (151 mg, 0,453 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó seco usando sílice en una columna ISCO de 4 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano. Las fracciones del producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR: 1,18 minutos; MS m/z 457,0 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01 1H RMN (400 Mhz, CDCl3). δ 7,35 (1H, d), 7,25 (2H, d), 6,45 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,80 (2H, s), 4,00 (3H, d), 3,70 (1H, s), 3,55 (3H, s), 3,10 (1H, s), 2,75 (1H, s), 1,80 (5H, s).

Ejemplo de referencia 12:

2-(2-(2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

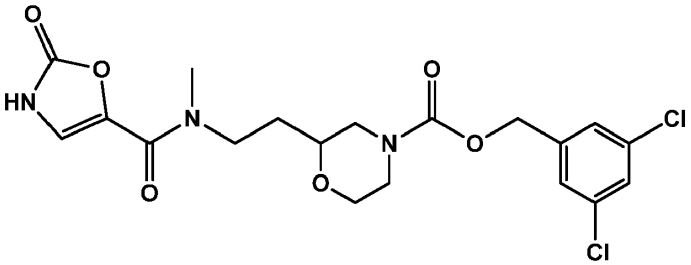


Una mezcla compuesta por 2-(2-aminoetil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 11, paso 2) (178 mg, 0,534 mmol), ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (Ejemplo de referencia 21, paso 1) (68,9 mg, 0,534 mmol), T3P® (al 50% en DMF) (510 mg, 0.801 mmol), base de Huenig (466 µl, 2,67 mmol) en DMF (1.781 µl) se agitó a temperatura ambiente. Se agregó 1 equivalente más de ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y el producto crudo se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó seco usando sílice en una columna ISCO de 4 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc (1% de ácido acético) en iso-hexano. Las fracciones del producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,42 (2H, d), 7,43 (2H, s), 5,15 (2H, s), 3,95 (3H, d), 3,45 (4H, m), 3,08 (1H, s), 1,70 (3H, m), 1,40 (1H, c).

Ejemplo de referencia 13:

2-(2-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 2-(2-((tert-Butoxicarbonil)(metil)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla compuesta por 2-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 11, paso 1) (1 g, 2,308 mmol) e hidruro de sodio (al 60% en aceite) (0,111 g, 2,77 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se le agregó yodometano (0,216 mL, 3,46 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se detuvo con agua (10 ml) para formar una suspensión. La suspensión se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La porción orgánica se separó y se lavó con H_2O (100 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400 Mhz, CDCl3) δ 7,35 (1H, s), 7,25 (2H, s), 5,15 (2H, s), 3,50 (1H, d), 2,85 (2H, s), 2,75 (2H, s), 1,70 (9H, s), 1,35 (6H, t), 0,85 (3H, d).

Paso 2: 2-(2-(Metilamino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla compuesta por 2-(2-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) (0,9984 g, 2,232 mmol) y ácido trifluoroacético (6,88 ml, 89 mmol) en DCM (7,44 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (7,44 ml) y se lavó con agua seguida de $NaHCO_3$ sat. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,35 (1H, d), 7,25 (2H, s), 5,10 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,60 (2H, t), 3,20 (3H, t), 2,75 (3H, s), 1,90 (2H, d), 1,65 (1H, t), 1,30 (1H, s).

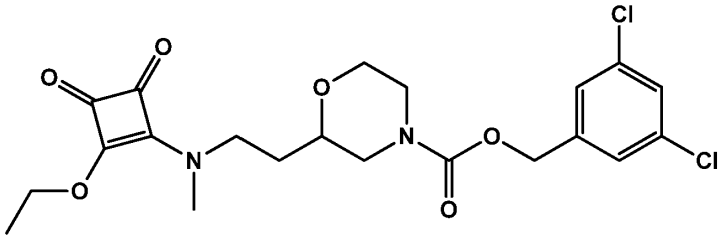
Paso 3: 2-(2-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla compuesta por 2-(2-(metilamino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) (169 mg, 0,487 mmol), ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico ((Ejemplo de referencia 21, paso 1)) (161 mg, 0,487 mmol), T3P® (al 50% en DMF) (426 µl, 0,730 mmol) y base de Huenig (425 µl, 2,433 mmol) en DMF (1.622 µl) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se cargó seco con sílice en una columna ISCO de 4 g, eluyendo con 0-100% de EtOAc (1% de ácido acético) en iso-hexano. Las fracciones del producto se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR: 0,48 minutos; MS m/z 458 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01.

1H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,40 (1H, s). 7,35 (2H, d), 5,15 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,70 (1H, s), 3,55 (1H, m), 3,40 (2H, m), 3,10 (4H, m), 2,85 (1H, m), 1,80 (2H, d), 1,35 (1H, d).

Ejemplo de referencia 14:

2-(2-((2-Etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)(metil)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

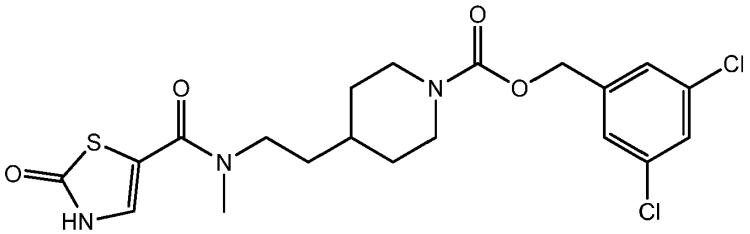


Una mezcla compuesta por 3,4-dietoxiciclobut-3-eno-1,2-diona (29,0 µl, 0,196 mmol) y trietilamina (1.093 µl, 7,84 mmol) en EtOH (654 µl) se agitó a 40 °C durante 20 minutos. La reacción se dejó enfriar nuevamente hasta temperatura ambiente y se le agregó 2-(2-(metilamino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 13, paso 2) (68,1 mg, 0,196 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y se llevó a cabo una purificación usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar una solución acuosa y después se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

1H RMN (400 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,45 (1H, s), 7,25 (2H, s), 5,10 (2H,s), 4,40 (3H, s), 3,90 (4H,s), 3,5 (3H, s), 3,35 (1H, s), 3,15 (1H, s), 3,05 (1H, s), 2,70 (1H, s), 1,25 (4H, s), 0,90 (1H, s).

Ejemplo de referencia 15:

4-(2-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: Ácido 2-metoxitiazol-5-carboxílico A una solución de 2-clorotiazol-5-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,455 mmol) en MeCN (880 µl) y MeOH (880 µl) se le agregó NaOMe 5,4 M en MeOH (337 µl, 1,821 mmol) seguido de NaOH 2 M (881 µl, 1,762 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C toda la noche, después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se acidificó con un volumen mínimo de ácido clorhídrico acuoso 6 M. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó toda la noche en un horno de alto vacío para obtener el compuesto del título;

LCMS: TR 0,68 minutos MS m/z 160,3 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxílico Se solubilizó ácido 2-metoxitiazol-5-carboxílico (paso 1) (45,5 mg, 0,286 mmol) en MeOH (2 ml) y se trató con NaOMe 5,4 M en MeOH (212 µl, 1,143 mmol) seguido de NaOH 2 M (572 µl, 1,143 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche y después de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl acuoso 6 M y la capa acuosa se

extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron en $MgSO_4$ (anh.) se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando como resultado un sólido de color amarillo pálido.

LCMS: TR 0,33 minutos MS m/z 146,1 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

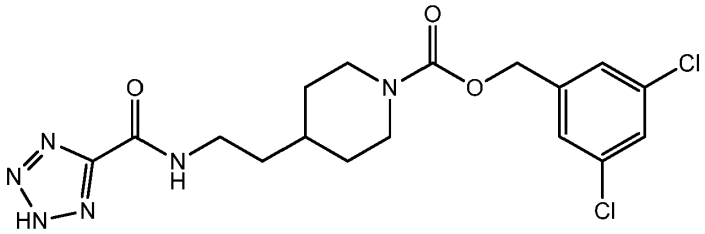
Paso 3: 4-(2-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se disolvieron ácido 2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxílico (33 mg, 0,227 mmol) y 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) (79 mg, 0,227 mmol) en DMF (1 ml) y se trataron con DIPEA (159 µl, 0,909 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se trató con solución T3P® al 50% en DMF (265 µl, 0,455 mmol) y se continuó agitando toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida. El material crudo resultante se solubilizó en el mínimo de DCM y se cargó en un cartucho Isolute® SCX/PEAX de 1 g humedecido previamente con DCM, se eluyó con MeOH y las fracciones del producto se evaporaron a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior utilizando LC-MS preparativa para proporcionar el compuesto del título junto con una pequeña cantidad de TFA. Para eliminar el TFA, la mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó para producir un aceite. El aceite se secó toda la noche en un horno de alto vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 1,26 minutos MS m/z 472,1 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

RMN: 1H RMN (400Mhz, CDCl3) δ 9,01 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,28 (2H, s), 5,09 (2H, s), 4,18 (2H, m), 3,54 (2H, t), 3,17 (3H, s), 2,83 (2H, m a), 1,76 (2H, d), 1,60 (2H, m), 1,50 (1H, m), 1,22 (2H, m).

Ejemplo de referencia 16:

4-(2-(2H-Tetrazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo



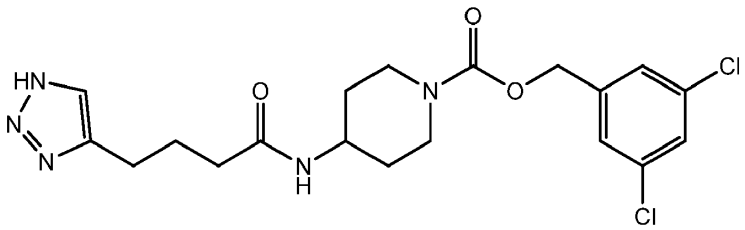
Se disolvió bajo nitrógeno cloruro de oxalilo (58 µl, 0,657 mmol) en MeCN (0,5 ml) y se enfrió hasta -20 °C. Se le agregó DMF (25 µl, 0,329 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se agregó 5-carboxitetrazol-1-uro de potasio (50 mg, 0,329 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 20 minutos. Se le agregó una suspensión de 4-(2-aminoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 3, paso 1) (109 mg, 0,329 mmol) y piridina (32 µl, 0,394 mmol) en MeCN (2 ml) y después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y luego se permitió que se enfriara. La mezcla se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó por LC-MS preparativa. Las fracciones del producto se evaporaron a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto del título.

LCMS: TR 1,30 minutos MS m/z 427,6 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

RMN: 1H RMN (400Mhz, CDCl3) δ 7,70 (1H, s), 7,32 (1H, t), 7,27 (2H, s), 5,09 (2H, s), 4,21 (2H, s a), 3,64 (2H, c), 2,83 (2H, s a), 1,81 (2H, d), 1,71-1,55 (3H, m), 1,30-1,20 (4H, m - 2 protones extra observados de impurezas en la muestra).

Ejemplo 17

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo



Paso 1: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se trató una solución de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (2,0 g, 9,99 mmol) en DCM (40 ml) con solución de bicarbonato de sodio (50 ml, 9,99 mmol) seguido de una solución de carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (2,392 g, 9,99 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que cesó el desprendimiento de gas. La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida, produciendo el compuesto del título como un aceite incoloro que solidificó al quedar en reposo;

LCMS: TR 1,38 minutos MS m/z 303,2 [M+H-Boc]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se disolvió 4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) (3,53 g, 8,75 mmol) en DCM (20 ml). Se le agregó HCl 4 M en dioxano (22 ml, 88 mmol) lo que resultó en la formación de un sólido blanco. Después que cesó el desprendimiento de gas, se agregó DCM (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 4 h. La mezcla resultante se filtró y el sólido blanco se secó en un horno de vacío a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;

LCMS: TR 0,75 minutos MS m/z 303,1 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: Se disolvió bencil azida del ácido 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (2,82 ml, 21,18 mmol) en *tert*-butanol (212 ml) y agua (212 ml). Se le agregó ácido hex-5-inoico (2,337 ml, 21,18 mmol) seguido de acetato de cobre (II) (385 mg, 2,118 mmol) y L-ascorbato de sodio (837 mg, 4,24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 72 h. Se agregó cloruro de sodio (sólido) a la mezcla de reacción seguido de EtOAc (100 ml). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ (anh.), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 0,81 minutos MS m/z 246,5 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 4: Ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico Se disolvió ácido 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (paso 3) (5,34 g, 21,77 mmol) en EtOH (435 ml) y se recirculó a través de un cartucho catalizador de 75 mm de 10% de Pd/C y se hidrogenó usando la hidrogenación de flujo continuo H-Cube a 60 °C, 30 bar de presión durante 72 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 0,33 minutos MS m/z 156,2 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 5: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se suspendieron ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (paso 4) (882 mg, 4,95 mmol) y clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) (1,5 g, 4,95 mmol) en DMF (20 ml). Se agregó DIPEA (4,32 ml, 24,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta que todos los componentes se solubilizaron. Se agregó solución T3P® al 50% en DMF (5,78 ml, 9,89 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con ácido cítrico al 10%. El ácido cítrico acuoso se extrajo con DCM (3 x) y los extractos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea, utilizando un sistema solvente de gradiente 0-10% de MeOH en EtOAc. El producto resultante se purificó adicionalmente agitando en éter dietílico durante 72 horas. La mezcla se filtró y el sólido se secó en un horno de vacío para obtener el compuesto del título;

LCMS: TR 1,06 minutos MS m/z 440,2 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01.

RMN: ^{1}H RMN (400Mhz, DMSO-d6) δ 15,09-14,21 (1H, s a), 7,77 (1H, d), 7,58 (1H, s a), 7,56 (1H, d), 7,41 (2H, d), 5,06 (2H, s), 3,89 (2H, m), 3,76 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,61 (2H, t), 2,08 (2H, t), 1,84 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,24 (2H, m).

Cristalización de 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo:

Se colocaron una barra de agitación magnética y un termómetro en un matraz de fondo redondo de 500 mL. Se agregaron ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (10 g, 64,45 mmol) y 200 mL de DCM y se desgasificó todo tres veces con nitrógeno. La suspensión se agitó y se enfrió a 0-4 °C con un baño de hielo. Se agregó gota a gota trietilamina (24,26 g, 241,69 mmol) en el transcurso de 10 min. Los sólidos de la suspensión se disolvieron y se obtuvo una solución incolora.

Se agregó gota a gota cloruro de difenilfosfínico (15,25 g, 64,45 mmol) en 15 mL de DCM en el transcurso de 15 min y la temperatura se mantuvo por debajo de 5 °C. La mezcla se agitó a 0-4 °C durante 1 hora, después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente (~25 °C) en el transcurso de 0,5 hora y después se agitó durante 0,5 hora. La mezcla de reacción se enfrió después hasta 0-4 °C usando un baño de hielo. Se agregó clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (53,71 mmol, 1,0 eq.) en una porción. Después la mezcla se agitó

a 4-7 °C durante 0,5 hora, y después se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche (∼16 horas). Se agregó agua (200 mL) y se agitó todo durante 20 min. La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó 2 veces con 200 mL de $NaHCO_3$ acuoso saturado y 200 mL de agua. Después se concentró la capa orgánica al vacío para obtener un aceite pegajoso de color amarillo claro. Se agregó EtOAc (200 mL) para disolver el aceite. La solución se calentó a 60 ± 5 °C y después se enfrió a 10 ± 5 °C en 3 horas. Se filtró la totalidad para recoger el sólido. El sólido se lavó con 40 mL de EtOAc enfriado (∼10 °C). La masa húmeda retenida en el filtro se secó al vacío a 70 ± 5 °C toda la noche (∼ 16 horas) para obtener un cristal blanco como producto (20,5 g).

^{1}HNMR (400Mhz, DMSO-D6), δ (ppm), 14,4-15,1 (a, 1H), 7,78 (d, J = 8Hz, 1H), 7,58 (a, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,89, 2,95 (m, 4H), 3,74(m, 1H), 2,61 (t, J = 8Hz, 2H), 2,08 (t, J = 8Hz, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,71, 1,23 (m, 4H).

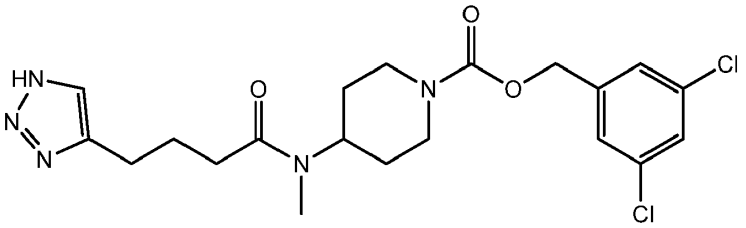
DSC: pico 131,22 °C.

Espectro XRDP:

Ángulo [2-Theta°]	valor d	Intensidad	% de intensidad
13,45429	6,57565	64,0	27,1
14,17113	6,24460	68,8	29,1
17,31059	5,11849	128	54,3
17,86020	4,96220	149	63,3
18,49555	4,79315	69,4	29,4
19,53098	4,54132	135	57,0
20,04842	4,42526	165	69,7
20,73247	4,28077	67,8	28,7
21,62282	4,10647	153	64,6
21,81670	4,07042	182	77,0
22,67593	3,91809	119	50,6
23,14282	3,84009	106	45,0
23,46343	3,78834	234	99,1
24,04106	3,69861	236	100,0
24,73491	3,59641	101	43,0
25,59919	3,47691	94,7	40,1
25,89500	3,43786	115	48,8
27,16325	3,28016	113	47,8
28,24944	3,15645	105	44,4
29,12700	3,06332	66,0	28,0
31,18175	2,86598	49,3	20,9
32,07114	2,78850	77,5	32,8
2,37963	2,76264	83,2	35,2
32,72622	2,73417	70,0	29,6
38,15152	2,35691	46,3	19,6
16,04983	5,51762	59,0	25,0

Ejemplo de referencia 18:

4-(N-metil-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-((tert-Butoxicarbonil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se agitó una solución de metil(piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (1,25 g, 5,83 mmol), carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (1,537 g, 6,42 mmol) y bicarbonato de sodio sat. (0,583 ml, 5,83 mmol) en DCM (15 ml) a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla resultante se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: 4-(Metilamino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 4-((tert-Butoxicarbonil)(metil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (2,4 g, 5,75 mmol) en DCM (13 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (14,38 ml, 57,5 mmol) para dar una solución incolora. La mezcla se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional;

LC-MS: TR 0,73 minutos; MS m/z 315 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

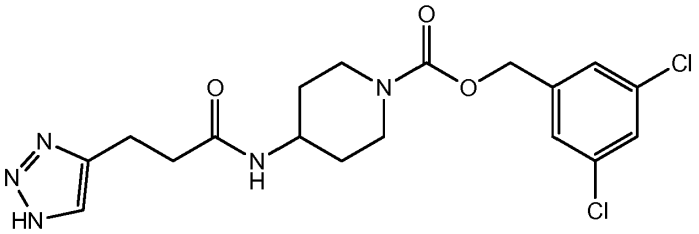
Paso 3: 4-(N-Metil-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se disolvieron ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (Ejemplo 17, paso 4) (200 mg, 1,289 mmol) y 4-(metilamino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Paso 2) (456 mg, 1,289 mmol) en DMF (6 ml) y se trataron con DIPEA (1,126 ml, 6,45 mmol) seguida de T3P® al 50% en DMF (1,505 ml, 2,58 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 9 días, la mezcla se evaporó a presión reducida. El producto crudo se solubilizó en DCM y se lavó con ácido cítrico al 10%. La porción orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 1,18 minutos MS m/z 454,2 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

RMN 1H (400Mhz, DMSO-d6) δ 7,52 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,39 (2H, d), 5,09 (2H, s), 4,10 (2H, d), 2,90 (2H, t), 2,74 (3H, s), 2,69 (2H, t), 2,37 (2H, t), 1,88 (2H, m), 1,56 (5H, m) (llevada a cabo a 363 K)

Ejemplo 19:

4-(3-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: Se disolvió bencil azida del ácido 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (2,82 ml, 21,18 mmol) en *tert*-butanol (212 ml) y agua (212 ml). Se le agregó ácido pent-4-inoico (2,078 g, 21,18 mmol) seguido de acetato de cobre (II) (385 mg, 2,118 mmol) y L-ascorbato de sodio (837 mg, 4,24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente toda la noche. Se agregó cloruro de sodio (sólido) a la mezcla de reacción seguido de EtOAc. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ (anh.), se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se secaron en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS:TR 0,76 minutos MS m/z 232,2 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: Ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico Se disolvió ácido 3-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (paso 1) (4,37 g, 18,90 mmol) en EtOH y se agitó durante 10 min con carbón activado (1,13 g) y de Celite® (material del filtro). La mezcla de reacción se transfirió a un frasco Duran de 400 ml. La solución incolora se colocó en un ciclo continuo a 30 bar de presión y 70 °C a través del H-Cube (hidrogenación de flujo continuo) durante 24 h. El material resultante se concentró a presión reducida y el producto crudo se suspendió en éter y se filtró para proporcionar el compuesto del título;

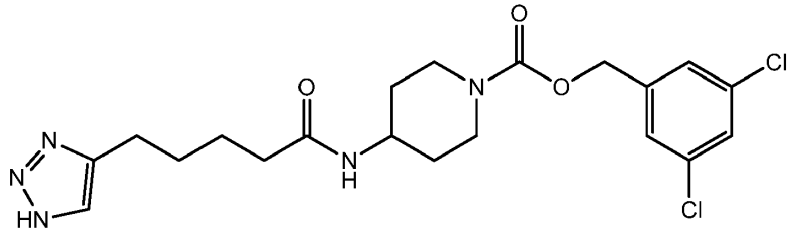
Paso 3: 4-(3-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se disolvieron ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (paso 2) (42 mg, 0,294 mmol) y clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo 17, paso 2) (100 mg, 0,294 mmol) en DMF (1 ml) y se trataron con DIPEA (257 µl, 1,472 mmol) seguida de solución T3P® al 50% en DMF (344 µl, 0,589 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y después se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con ácido cítrico al 10%. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH en EtOAc proporcionó el compuesto del título;

LCMS: TR 1,05 minutos MS m/z 426,1 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

1H RMN (400Mhz, MeOD-d4) δ 8,00 (1H, d), 7,67 - 7,49 (1H, m a), 7,40 (1H, t), 7,34 (2H, d), 5,10 (2H, s), 4,07 (2H, d), 3,91 - 3,81 (1H, m), 3,04 (4H, m), 2,56 (2H, t), 1,84 (2H, dd), 1,34 (2H, m).

Ejemplo 20:

4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 1-(Azidometil)-4-metoxibenceno A cloruro de 4-metoxibencilo (8,52 mL, 62,8 mmol) en DMF (40 ml) se le agregó azida de sodio (4,08 g, 62,8 mmol). La suspensión formada se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (400 ml) y se lavó con agua (2 x 200 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron (baño de agua temperatura 20 °C) a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

Paso 2: Ácido 5-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico Se solubilizó 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (259 mg, 1,585 mmol) en t-BuOH (15,9 ml). Se le agregó ácido hept-6-inoico (201 µl, 1,585 mmol) seguido de agua (15,9 ml) acetato de cobre (28,2 mg, 0,159 mmol) y L-ascorbato de sodio (63 mg, 0,317 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se agregó cloruro de sodio y la mezcla se agitó vigorosamente. Se le agregó EtOAc y se separaron las fases. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se trataron con carbón y $MgSO_4$ (anh.), agitando durante 5 minutos. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 0,87 minutos MS m/z 290,3 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: Ácido 5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico Se solubilizó ácido 5-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (464 mg, 1,604 mmol) en EtOH (32,1 ml) y se hidrogenó a 30 bar, 70 °C, usando un aparato H-Cube, con un cartucho catcart (pequeño) de 10% de Pd/C. La mezcla de reacción se recirculó toda la noche y después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS:TR 0,54 minutos MS m/z 170,1 [M+H]+ 170,1 Método 2 min pH bajo v 01

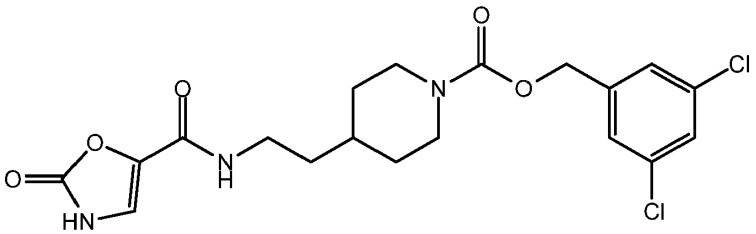
Paso 4: 4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se disolvieron ácido 5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (paso 3) (50 mg, 0,294 mmol) y clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo 17, paso 2) (100 mg, 0,294 mmol) en DMF (1 ml). Se le agregó DIPEA (257 µl, 1,472 mmol) seguida de solución T3P® al 50% en DMF (344 µl, 0,589 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 96 h y se concentró a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con ácido cítrico al 10%. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa proporcionó fracciones del producto que se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con un mínimo volumen de agua, se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS TR 1,10 minutos MS m/z 454,2 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

1H RMN (400Mhz, MeOD-d4) δ 8,09 (1/4H, s), 7,99 (1/2H, d), (debido al intercambio) 7,56 (1H, s) 7,41 (1H, t), 7,34 (2H, d), 5,11 (2H, s), 4,10 (2H, d), 3,86 (1H, m), 3,110-02,89 (2H, m a), 2,76 (2H, t), 2,22 (2H, t), 1,87 (2H, m), 1,68 (4H, m), 1,38 (2H, m).

Ejemplo de referencia 21:

4-(2-(2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico Se solubilizó 2-clorooxazol-5-carboxilato de etilo (1,816 g, 10,34 mmol) en MeCN (20 ml) y MeOH (20 ml). Se agregó metóxido de sodio (9 ml, solución al 25% en MeOH, 41.4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se disolvió en MeOH (20 ml) y NaOH (ac.) 2 M (20 ml), y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1 M y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con un volumen mínimo de HCl 5 M y se filtró. El sólido se suspendió con trozos de hielo (aproximadamente 10 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó en alto vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 0,26 minutos MS m/z 127,8 [M-H]- Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: 4-(2-(2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (paso 1) y 4-(2-aminoetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo análogamente al ejemplo 20 paso 4;

LCMS: TR 0,95 minutos MS m/z 338,4 [M-H]- Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: 2-Oxo-N-(2-(piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida Se solubilizó 4-(2-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso 2) (257,8 mg, 0,760 mmol) en DCM (1,5 ml). Se agregó HCl 4 M en dioxano (1,9 ml, 7,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de que todo el gas cesó de desprenderse, la mezcla de reacción se solubilizó en MeOH y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

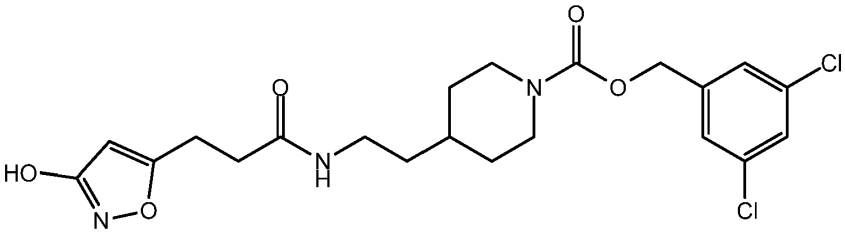
Paso 4: 4-(2-(2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se suspendió 2-oxo-N-(2-(piperidin-4-il)etil)-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida (paso 3) (210 mg, 0,76 mmol) en DCM (2 ml). Se agregó DIPEA (265 µl, 1,52 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonido para ayudar a su disolución. Se agregó carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (182 mg, 0,76 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla se dejó en agitación vigorosa a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con ácido cítrico (se formó una emulsión). Se le agregó solución saturada de cloruro de sodio y las capas orgánicas se separaron, se secaron en $MgSO_4$ (anh.), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 75-100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 1,17 minutos MS m/z 442,4 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 001

1H RMN (400Mhz, MeOD-d4) δ 7,41 (2H, s), 7,34 (2H, d), 5,11 (2H, s), 4,20 - 4,08 (2H, m a), 3,38 (2H, t), 2,96 - 2,76 (2H, m a), 1,80 (2H, d), 1,55 (3H, m), 1,15 (2H, m).

Ejemplo de referencia 22:

4-(2-(3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(2-(3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)etil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanoico comercialmente disponible y 4-(2-aminoetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo análogamente al ejemplo de referencia 21 (paso 2);

LCMS: TR 0,98 minutos MS m/z 368,5 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 001

Paso 2: 3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)propanamida el compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso 1) análogamente al ejemplo de referencia 21 paso 3;

Paso 3: 4-(2-(3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

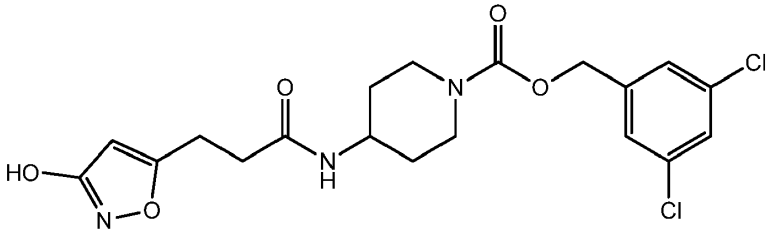
Se suspendió 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-N-(2-(piperidin-4-il)etil)propanamida (paso 2) (201 mg, 0,662 mmol) en DCM (2 ml). Se agregó NaOH 2 M (1 ml, 2,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó. A la mezcla se le agregó una solución de carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (158 mg, 0,662 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente toda la noche. La mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con ácido cítrico. Las capas orgánicas se separaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones del producto se concentraron a presión reducida y se particionaron entre EtOAc y agua. Las fases orgánicas se separaron, se secaron en MgSO4 (anh.), se filtraron, se evaporaron a presión reducida y se secaron en un horno de alto vacío para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 1,17 minutos MS m/z 470,1 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

1H RMN (400Mhz, MeOD-d4) δ 8,04 (1/4H, s), (debido al intercambio) 7,41 (1H, t), 7,34 (2H, d), 5,72 (1H, s), 5,10 (2H, s), 4,13 (2H, m), 3,24 (1H, t), 2,87 (4H, m), 2,54 (2H, t), 1,74 (2H, d), 1,44 (3H, m), 1,11 (2H, m) (1H bajo el pico del solvente).

Ejemplo de referencia 23:

4-(3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

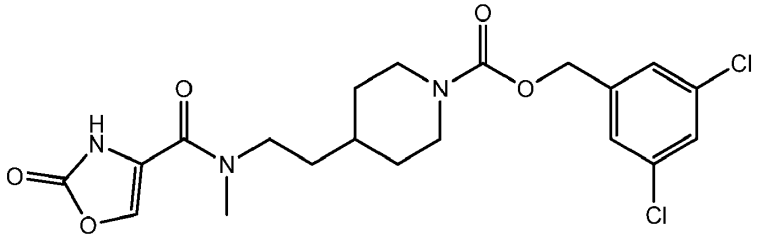


El compuesto del título se preparó a partir de ácido hidroxiisoxazol-5-il)propanoico comercialmente disponible y clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (Ej. 17, paso 2) análogamente al ejemplo de referencia 21 (paso 4);

LCMS: TR 1,10 minutos MS m/z 442,1 [M+H]+ o 440,2 [M-H]- Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 24:

4-(2-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxílico El compuesto del título se preparó a partir de 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxilato de etilo análogamente al ejemplo de referencia 30 paso 6;

LC-MS: Rt 0,32 min; MS m/z 130,4 (M+H)+; Método 2 min pH bajo v 01

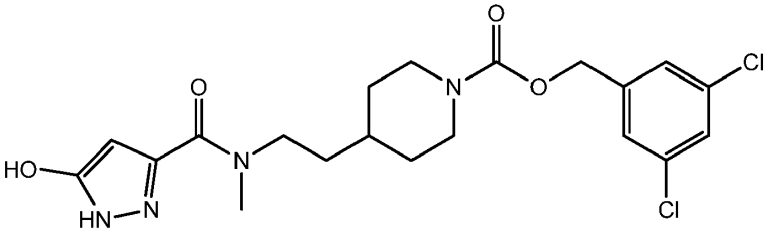
Paso 2: 4-(2-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxílico (paso 1) y 4-(2-

(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) análogamente al ejemplo de referencia 15, paso 3;

LCMS: TR 1,21 minutos MS m/z 454,4 [M-H]- Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 25:

4-(2-(5-Hidroxi-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

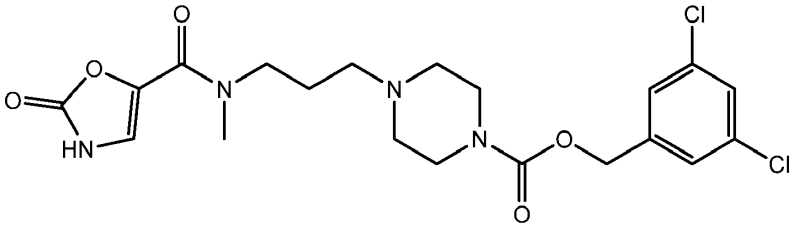


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxílico y 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo comercialmente disponibles (Ejemplo de referencia 1, paso 3) análogamente al ejemplo de referencia 15, paso 3;

LCMS TR 1,17 minutos MS m/z 455,5 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 26:

4-(3-(N-metil-2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(3,5-Diclorobencil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo Una solución de 1-Boc-piperazina (2,0 g, 10,74 mmol) en DCM (30 ml) se trató con NaOH (ac.) 2 M (10,74 ml, 21,48 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Se le agregó una solución de carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (2,57 g, 10,74 mmol) en DCM (10 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla resultante se separó y la porción orgánica se secó en MgSO4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LCMS: TR 1,42 minutos MS M/z 291,4 [M+H-Boc]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: Piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se solubilizó 4-(3,5-diclorobencil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo (paso 1) (4,093 g, 10,51 mmol) en DCM (20 ml). Se agregó HCl 4 M en dioxano (26 ml, 105 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se trató con NaOH (ac.) hasta pH 14. La capa orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS:TR 0,69 minutos MS m/z 289,3 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: Metil(3-oxopropil)carbamato de tert-butilo Se solubilizó (3-hidroxipropil)(metil)carbamato de tert-butilo comercialmente disponible (1,858 g, 9,82 mmol) en DCM (40 ml) y se trató con bicarbonato de sodio (4,12 g, 49,1 mmol) seguido de reactivo de Dess-Martin (5,21 g, 12,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se particionó entre DCM y solución de bicarbonato de sodio. Se agregó tiosulfato de sodio y se separó la porción orgánica. La capa acuosa se extrajo con DCM (x 2) y los extractos orgánicos combinados se secaron en $MgSO_4$ (anh.), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional;

Paso 4: 4-(3-((tert-Butoxicarbonil)(metil)amino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se solubilizó metil(3-oxopropil)carbamato de *tert*-butilo (paso 3) (1,528 g, 8,16 mmol) en DCM (50 ml) y se agregó a piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) (3,09 g, 9,82 mmol). La mezcla resultante se trató con ácido acético (56 µl, 0,982 mmol) y después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio

(4,16 g, 19,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se detuvo por adición de NaOH (ac.) 2 M. La capa acuosa se basificó hasta pH 14 con solución conc. de NaOH. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con más DCM. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$ (anh.), se filtraron y se evaporaron a presión reducida, produciendo un aceite color amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 0-10% de MeOH (con amoníaco) en DCM para proporcionar el compuesto del título;

LCMS: TR 0,94 minutos MS m/z 462,6 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 5: 4-(3-(Metilamino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó por hidrólisis ácida de 4-(3-((tert-butoxicarbonil)(metil)amino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 4) análogamente al paso 2;

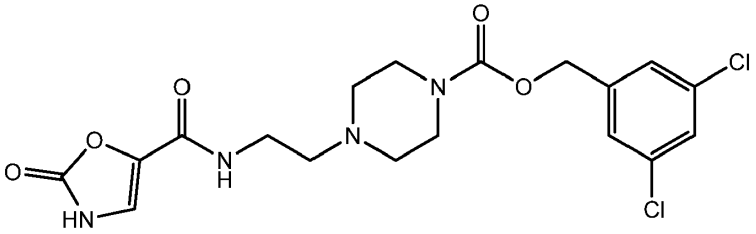
LCMS: TR 0,56 minutos MS m/z 360,4 Método 2 min pH bajo v 01

Paso 6: 4-(3-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (Ejemplo de referencia 21 paso 1) y 4-(3-(metilamino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 5) análogamente al ejemplo de referencia 15 paso 3;

LCMS: TR 0,75 minutos MS m/z 471,2 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 27:

4-(2-(2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(2-((tert-Butoxicarbonil)amino)etil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se suspendieron piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 26, paso 2) (3,466 mg, 11,99 mmol), carbonato de potasio (4,97 g, 36 mmol) y trietilamina (5,01 ml, 36 mmol) en MeCN (60 ml). Se agregó (2-bromoetil)carbamato de tert-butilo (3,49 g, 15,58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h a 80 °C. Se agregó otra porción más de (2-bromoetil)carbamato de tert-butilo(1,05 g, 4,69 mmol) y se continuó calentando a 80 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. La porción orgánica se evaporó a presión reducida. El producto crudo se solubilizó en EtOAc y se lavó con NaOH 2 M. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$ (anh.), se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en sílice usando un sistema solvente de gradiente de DCM a 10% de MeOH con amoníaco en DCM, proporcionó fracciones del producto que se concentraron para dar el compuesto del título;

LCMS: TR 0,90 minutos MS m/z 434,6 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: 4-(2-Aminoetil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-((tert-butoxicarbonil)amino)etil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) análogamente a 4-(3-(metilamino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ej. 26, paso 5);

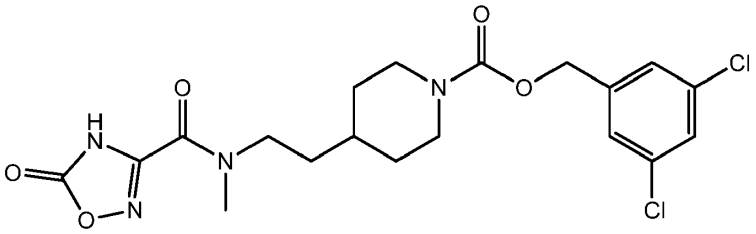
LCMS: TR 0,69 minutos MS m/z 332,5 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: 4-(2-(2-Oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (Ejemplo de referencia 21, paso 1) y 4-(2-aminoetil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) análogamente al ejemplo de referencia 15 paso 3;

LCMS: TR 0,75 minutos MS m/z 443,4 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 28:

4-(2-(N-Metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

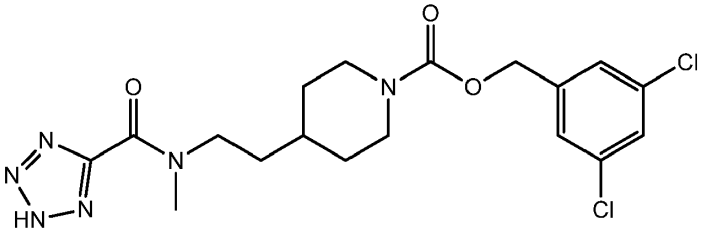


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico comercialmente disponible y 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) análogamente al ejemplo de referencia 15, paso 3;

LCMS: TR 1,29 minutos MS m/z 459,2 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 29:

4-(2-(N-Metil-2H-tetrazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

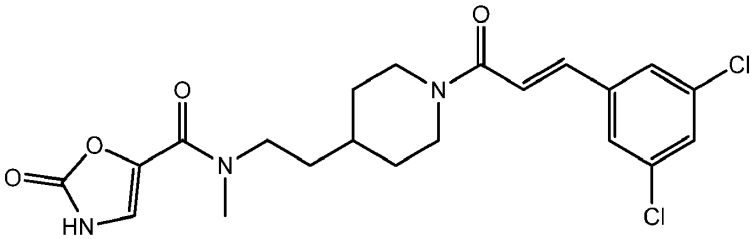


El compuesto del título se preparó a partir de 5-carboxitetrazol-1-uro de potasio y 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) análogamente al ejemplo de referencia 16;

LCMS: TR 1,30 minutos MS m/z 441,6 [M+H]+ Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 30:

(E)-N-(2-(1-(3-(3,5-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida



Paso 1: (E)-3-(3,5-Diclorofenil)acrilato de metilo A 1,3-dicloro-5-yodobenceno (300 mg, 1,099 mmol) y acrilato de metilo (0,099 ml, 1,099 mmol) en DMF (10 ml), bajo nitrógeno, se le agregó $Pd(t\text{-}BuP)]_2$ (56,1 mg, 0,110 mmol) y trietilamina (0,306 ml, 2,199 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un cartucho de sílice (2 g). La solución orgánica se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio. La porción orgánica se secó usando una columna de separación de fases y el solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS TR = 1,34 minutos; MS m/z = sin ion de masa; Método 2 min pH bajo v 01.

1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6): δ 7,87 (2H, d), 7,65 (1H, d), 7,64 (1H, d), 6,85 (1H, d), 3,74 (3H, s).

Paso 2: Ácido (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrílico

A (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrilato de metilo (paso 1) (2 g, 8,66 mmol) en THF (35 ml) se le agregó NaOH 2 M (12,98 ml, 26,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se lavó con EtOAc. La porción acuosa se acidificó hasta pH 4 usando HCl 1 M y se extrajo con DCM. La porción orgánica se secó usando una columna de separación de fases y el solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC-MS: TR = 1,17 minutos; MS m/z = 217,0 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01.

1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6): δ 12,60 (1H, ancho), 7,83 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,55 (1H, d), 6,72 (1H, d).

Paso 3: (E)-(2-(1-(3-(3,5-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)carbamato de tert-butilo A ácido (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrílico (paso 2) (1,365 g, 6,29 mmol) en NMP (12 ml) se le agregó HATU (2,87 g, 7,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se le agregó (2-(piperidin-4-il)etil)carbamato de tert-butilo (1,436 g, 6,29 mmol) seguido de DIPEA (3,30 ml, 18,87 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se lavó con agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó usando una columna de separación de fases, y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en sílice, eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR = 1,42 minutos; MS m/z = 427,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01.
1H RMN, (400 Mhz, DMSO-d6): δ 7,88 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,43 (2H, d), 6,79 (1H, t), 4,45 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,06 - 2,92 (2H, m), 2,62 (1H, m), 1,73 (2H, m), 1,55 (1H, m), 1,42 - 1,28 (12H, m), 1,01 (2H, m)

Paso 4: (E)-1-(4-(2-Aminoetil)piperidin-1-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona A (E)-(2-(1-(3-(3,5-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)carbamato de tert-butilo (paso 3) (400 mg, 0,936 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó TFA (0,865 ml, 11,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se disolvió en MeOH y se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (10 g). El cartucho se lavó con exceso de MeOH. El producto se eluyó usando amoníaco 2,0 M en MeOH y el solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC-MS: TR = 0,83 minutos; MS m/z = 327,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01.

1H RMN, (400 Mhz, DMSO-d6): δ 7,87 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,48 - 7,37 (2H, m), 4,45 (1H, d), 4,30 (1H, d), 3,29 (2H, ancho), 3,04 (2H, t), 2,73 - 2,55 (3H, m), 1,81 - 1,46 (4H, m), 1,01 (2H, m).

Paso 5: (E)-3-(3,5-Diclorofenil)-1-(4-(2-(metilamino)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona Se disolvió (E)-1-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona (paso 4) (150 mg, 0,458 mmol) en DCM (1,528 ml). Se agregó formaldehído (al 37% en agua, 0,034 ml, 0,458 mmol) seguido de ácido acético (2,62 µl, 0,046 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (194 mg, 0,917 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó NaOH 2 M y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La porción orgánica se separó, se diluyó con DCM y se secó usando una columna de separación de fases. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se cargó en un cartucho Isolute® SCX-2 (1 g) y se lavó con exceso de MeOH. El producto se eluyó usando amoníaco 2,0 M en MeOH y el solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla con (E)-1-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona y (E)-3-(3,5-diclorofenil)-1-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona como una película clara.

Paso 6: Ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico A una solución de 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxilato de etilo (300 mg, 1,909 mmol) en THF (5 ml) se le agregó $LiOH.H_2O$ (352 mg, 8,4 mmol) como una solución en agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le agregó HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24,0 mmol) y el sólido se sometió a ultrasonido durante ~1 minuto. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se redisolvió en MeOH y se concentró a presión reducida. El sólido se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR 0,26 minutos; MS m/z 128,4 M-; Método 2 min pH bajo v 01

1H RMN (400 Mhz, DMSO-d6) δ 11,46 (1H, ancho), 7,53 (1H, s)

Paso 7: (E)-N-(2-(1-(3-(3,5-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida A una mezcla que contenía (E)-3-(3,5-diclorofenil)-1-(4-(2-(metilamino)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (paso 5) (118 mg, 0,346 mmol) y ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (paso 7) (2,59 ml, solución 0,2 M en DMF, 0,519 mmol) y DIPEA (0,483 ml, 2,77 mmol) en DMF (3,458 ml) se le agregó T3P® (solución al 50% en EtOAc) (2,421 ml, 4,149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se le agregó agua para detener el exceso de T3P® y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se pasó a través de un cartucho Isolute SCX-2 (10 g) y se lavó con exceso de MeOH. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo que se secó usando un horno de alto vacío. El material crudo se purificó usando HPLC preparativa con agua (+ 0,1% de TFA) y acetonitrilo (+ 0,1% de TFA) y las fracciones del producto se concentraron en alto vacío

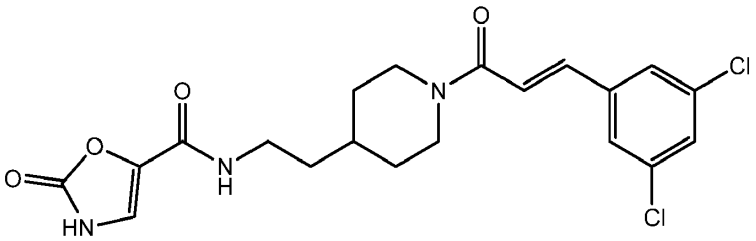
para proporcionar el compuesto del título como una película clara;

LC-MS: TR = 4,65 minutos; MS m/z = 452,2 [M+H]+; Método 10 min pH bajo v 01.

1H RMN, (400 Mhz, DMSO-d6): δ 11,27 (1H, s), 7,91 - 7,83 (2H, m), 7,58 (1H, t), 7,56 (1H, d), 7,48 - 7,37 (2H, m), 5,76 (1H, s), 4,43 (1H, d), 4,30 (1H, d), 3,45 (1H, m), 3,03 (4H, m), 2,63 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,50 (3H, m), 1,07 (2H, m).

Ejemplo de referencia 31:

(E)-N-(2-(1-(3-(3,5-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida



A (E)-1-(4-(2-aminoetil)piperidin-1-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona (Ejemplo de referencia 30, paso 4) (110 mg, 0,336 mmol) y ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (Ejemplo de referencia 21, paso 1) (167 mg, 0,504 mmol) en DMF (2 ml) se le agregó DIPEA (0,470 mL, 2,69 mmol) y T3P® (al 50% en EtOAc, 1,571 ml, 2,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche.

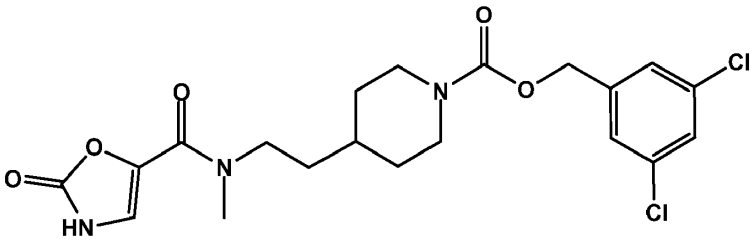
La reacción se detuvo con agua y la mezcla se particionó entre agua y EtOAc. La porción orgánica se separó y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por HPLC preparativa eluyendo con agua (+ 0,1% de TFA) y acetonitrilo (+ 0,1% de TFA) proporcionó fracciones del producto que se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LC-MS: TR = 1,10 minutos; MS m/z = 438,5 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01.

1H RMN, (400 Mhz, DMSO-d6): δ 11,24 (1H, s), 8,21 (1H, t), 7,91 - 7,83 (2H, m), 7,62 - 7,50 (2H, m), 7,49 - 7,32 (2H, m), 4,45 (1H, d), 4,31 (1H, d), 3,22 (2H, m), 3,03 (1H, m), 2,63 (1H, m), 1,84 - 1,68 (2H, m), 1,64 - 1,50 (1H, m), 1,49 - 1,38 (2H, m), 1,02 (2H, m).

Ejemplo de referencia 32:

4-(2-(N-Metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



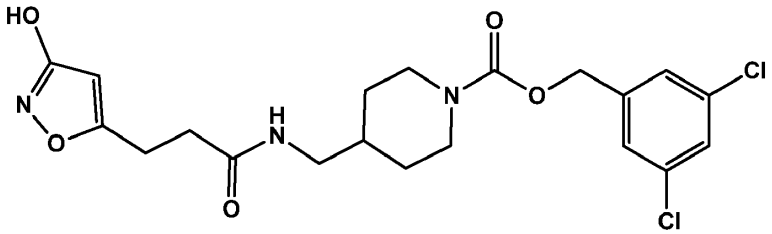
A ácido 2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxílico (Ejemplo de referencia 21, paso 1) (317 mg, 1,471 mmol) y 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) (508 mg, 1,471 mmol) en DMF (10 ml) se le agregó DIPEA (0,257 ml, 1,471 mmol) y HATU (559 mg, 1,471 mmol). La suspensión naranja formada se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se cargó seco en MeOH sobre sílice (∼5 g). Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice (cartucho de sílice de 12 g) eluyendo con 0-100% de EtOAc/iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar una goma. Esta se disolvió en un volumen mínimo de EtOAc y se aplicó a un cartucho combinado Isolute® PEAX/SCX-2 de 10 g. La columna se lavó con MeOH y las fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en DMSO (500 µl), MeCN (2 ml) y agua, y se aplicó a un cartucho C18 de 13 g que se eluyó con 0-100% de MeCN/agua. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar una suspensión acuosa que se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar 4-(2-(N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo como un sólido blanco.

LCMS: TR = 1,19 minutos; MS m/z 456,1 y 458,1 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

^{1}H RMN (500 Mhz, d6-DMSO, 333K) δ 11,08 (1H, s a), 7,51 (1H, dd), 7,46 (1H, s), 7,39 (2H, d), 5,08 (2H, s), 3,97 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,02 (3H, s a), 2,83 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,41-1,54 (3H, m), 1,09 (2H, m).

Ejemplo de referencia 33:

4-((3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-((3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo A ácido 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanoico (300 mg, 1,909 mmol) en DMF (7 mL) se le agregó DIPEA (0,667 mL, 3,82 mmol) seguida de hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilaminomorfolino)]uronio (COMU) (981 mg, 2,291 mmol). La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y después se trató con 1-BOC-4-(aminometil)piperidina (409 mg, 1,909 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en HCl acuoso 0,2 M (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DCM (100 ml) y se trató con NaOH 2 M (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla se acidificó con ácido cítrico y se eliminaron las capas orgánicas, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice de 24 g y se eluyó con 0-100% de EtOAc/iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar 4-((3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo como una goma.

LCMS; TR = 0,91 minutos; MS m/z 354,5 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: 3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)-N-(piperidin-4-ilmetil)propanamida A 4-((3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso 1) (539 mg, 1,525 mmol) en EtOAc (15 mL) se le agregó HCl 4 N en dioxano (15 ml, 60,0 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para dar 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-N-(piperidin-4-ilmetil)propanamida como una goma.

LCMS: TR = 0,58 minutos; MS m/z 254,5 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

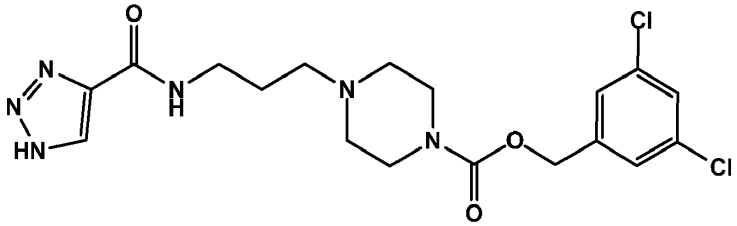
Paso 3: 4-((3-(3-Hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo A carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (331 mg, 1,380 mmol) y 3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-N-(piperidin-4-ilmetil)propanamida (paso 2) (200 mg, 0,690 mmol) en DCM (7 ml) se les agregó solución de NaOH 2 M (6,90 ml, 13,80 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se acidificó con HCl 2 M. Las capas orgánicas se secaron en ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH/EtOAc y se cargó seco sobre sílice (10 g). Esto se aplicó a un cartucho de sílice de 12 g, eluyendo con 1% de AcOH/EtOAc. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar 4-((3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo como un sólido blanco.

LCMS sólido; TR = 1,16 minutos; MS m/z 456,2 y 458,2 [M+H]+ para isótopos de Cl; Método 2 min pH bajo v 01

^{1}H RMN (400 Mhz, d6-DMSO) δ 10,99 (1H, s), 7,94 (1H, t), 7,56 (1H, t), 7,40 (2H, d), 5,71 (1H, s), 5,06 (2H, s), 3,97 (2H, m), 2,93 (2H, t), 2,81 (2H, t), 2,75 (2H, m), 2,41 (2H, t), 1,56-1,60 (3H, m), 0,98 (2H, m).

Ejemplo de referencia 34:

4-(3-(1H-1,2,3-Triazol-4-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(3-(tert-Butoxicarbonilamino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo A 3-oxopropilcarbamato de tert-butilo (213 mg, 1,231 mmol) y piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 26, paso 2) (356 mg, 1,231 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (522 mg, 2,462 mmol) y la suspensión se agitó durante 2 h. Se agregó más 3-oxopropilcarbamato de tert-butilo (50 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se detuvo con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice de 12 g y se eluyó con 0-100% de EtOAc/iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar 4-(3-(tert-butoxicarbonilamino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo como una goma.

LCMS: TR = 0,88 minutos, MS m/z 446,5 y 448,5 [M+H]+ Para isótopos de Cl; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: 4-(3-Aminopropil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo A 4-(3-(tert-butoxicarbonilamino)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 1) (438 mg, 0,981 mmol) en DCM (6 ml) se le agregó TFA (3 ml, 38,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar 4-(3-aminopropil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo como un sólido cristalino de color marrón claro;

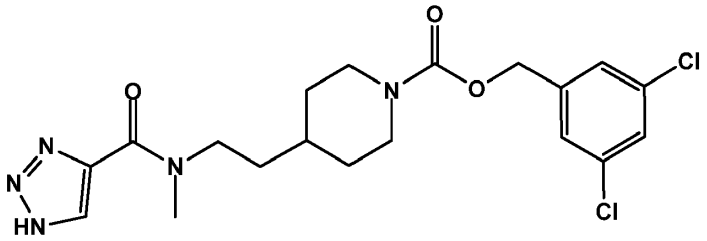
LCMS: TR = 0,54 minutos; MS m/z 346,2 y 348,2 [M+H]+ para isótopos de Cl; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: 4-(3-(1H-1,2,3-Triazol-4-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo A ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (32,7 mg, 0,289 mmol) en DMF (2 ml) se le agregaron HATU (110 mg, 0,289 mmol) y DIPEA (0,050 ml, 0,289 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante 10 min y se trató con 4-(3-aminopropil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) (100 mg, 0,289 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se aplicó a un cartucho de sílice de 20 g eluyendo con 10% de MeOH/DCM que contenía 1% de amoníaco acuoso 880. Las fracciones del producto se concentraron para dar 4-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo como una espuma blanca;

LCMS: TR = 0,74 minutos; MS m/z 439,2 y 441,2 [M-H] para isótopos de cloro; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 35:

4-(2-(N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

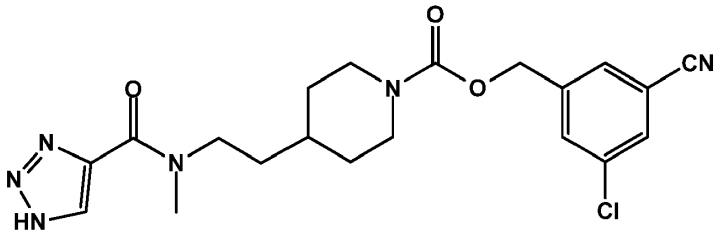


El compuesto del título se preparó análogamente al ejemplo de referencia 34, paso 3 a partir de ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 1, paso 3) (200 mg, 0,579 mmol);

LCMS: TR = 1,23 minutos; MS m/z 440,5 y 442,5 [M+H]+ para isótopos de Cl; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 36:

4-(2-(N-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo



Paso 1: 4-(2-(Metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo Se disolvió 4-(2-aminoetil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,0 g, 4,38 mmol) en DCM (40 ml) y se trató con solución de formaldehído al 36,5% (326 µl, 4,38 mmol) seguida de ácido acético (1 gota). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0,438 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se detuvo con NaOH 2 M (40 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para dar 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite;

LCMS: TR = 0,64 minutos; MS m/z 242,0 [M]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: 4-(2-(N-Metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo A ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (150 mg, 1,327 mmol) y 4-(2-(metilamino)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso 1) (322 mg, 1,327 mmol) en DMF (6 ml) se le agregó DIPEA (0,695 ml, 3,98 mmol) y T3P® al 50% en DMF (1,549 ml, 2,65 mmol). La solución naranja resultante se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 1 M (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en DCM y se aplicó a un cartucho de sílice de 12 g eluyendo con 0-100% de EtOAc/iso-hexano. Las fracciones del producto se concentraron para dar 4-(2-(N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo como una goma.

LCMS: TR = 1,01 minutos; MS m/z 338,5 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: N-Metil-N-(2-(piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida A 4-(2-(N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso 2) (190 mg, 0,563 mmol) en EtOAc (5 ml) se le agregó HCl 4 N en dioxano (5 ml, 20,00 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se concentró a presión reducida para dar N-metil-N-(2-(piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida cruda como una goma. Esta se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 4: Carbonoclorhidato de 3-cloro-5-cianobencilo Se disolvió 3-cloro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (25 g, 145 mmol) en THF (200 mL). La solución amarilla resultante se enfrió hasta 10 °C en un baño de hielo y se trató gota a gota con fósgeno en tolueno (152 mL, 289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el material crudo se diluyó con tolueno (200 ml) y se volvió a concentrar a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en sílice (columna Redisep de 340 g en un sistema Biotage), eluyendo con EtOAc/iso-hexano para dar carbonoclorhidato de 3-cloro-5-cianobencilo como un aceite.

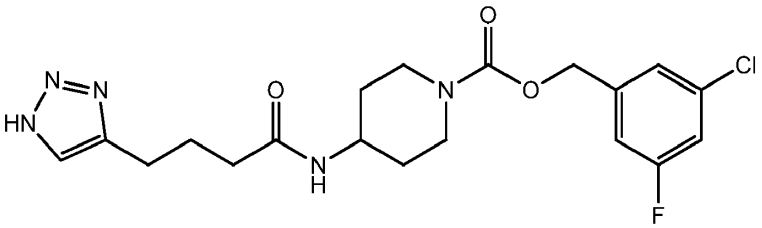
^{1}H RMN (600 Mhz, $CDCl_3$) δ 7,70 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,62 (1H, s), 5,32 (2H, s).

Paso 5: 4-(2-(N-Metil-1H-1,2,3-tiazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A carbonoclorhidato de 3-cloro-5-cianobencilo (paso 4) (65,5 mg, 0,285 mmol) y N-metil-N-(2-(piperidin-4-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (paso 3) (78 mg, 0,285 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 mL, 0,285 mmol), y la mezcla se agitó vigorosamente durante 16 h. La mezcla resultante se acidificó con solución de ácido cítrico al 10% y la porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se aplicó a un cartucho de sílice de 12 g eluyendo con 0-100% de EtOAc/iso-hexano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para dar una goma. Esta se purificó posteriormente por HPLC desencadenada por UV para dar 4-(2-(N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo como una goma;

LCMS: TR = 1,07 minutos; MS m/z 431,5 y 433,6 [M+H]+ Para isótopos de Cl; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 37:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-fluorobencilo



Paso 1: 2,5-Dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de 3-cloro-5-fluorobencilo

A una suspensión en agitación de carbonato de N,N'-disuccinimidilo [CAS 74124-79-1] (7,08 g, 27,6 mmol) en 2-Me-THF (20 ml) y trietilamina (10,44 ml, 75 mmol) a 5 °C se le agregó gota a gota 3-cloro-5-fluorofenil)metanol [CAS 79944-64-2] (3 ml, 25,1 mmol). Después de 10 minutos se permitió que la suspensión blanca se calentara lentamente

hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El sólido blanco se separó por filtración, se lavó con iso-hexano y el filtrado y los lavados se combinaron, se diluyeron con EtOAc, y se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un sólido oleoso de color amarillo pálido. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-100% de iso-hexano en TBME para proporcionar el producto del título como un sólido blanco;

LC-MS: TR 1,09 minutos; MS m/z 319,2 [M+H2O]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: Pivalato de azidometilo

A una suspensión en agitación de pivalato de clorometilo (21,2 g, 141 mmol) en agua (25 ml) se le agregó azida de sodio (13,7 g, 211 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente a 90 °C durante 24 h. Al enfriar la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y la porción orgánica se filtró a través de una almohadilla de $MgSO_4$ para proporcionar el compuesto del título como un líquido claro;

1H RMN (400 Mhz, CDCl3) δ 5,15 (s, 2 H), 1,26 (s, 9 H).

Paso 3: Ácido 4-(1-((pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico

A una suspensión en agitación de ácido 5-hexinoico (1,375 g, 12,26 mmol) en tBuOH (120 ml) y agua (120 ml) se le agregó pivalato de azidometilo (1,927 g, 12,26 mmol) y acetato de cobre (II) (0,223 g, 1,226 mmol). Se le agregó L-ascorbato de sodio (0,486 g, 2,452 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión resultante se acidificó con HCl conc., se saturó con NaCl y se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación en un cartucho Isolute® PEAX eluyendo con EtOAc, MeCN y después 10% de AcOH/EtOAc para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 0,88 minutos; MS m/z 270,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 4: 4-(4-(1-((Pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo A una solución en agitación de ácido 4-(1-((pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (1,63 g, 6,05 mmol) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,212 g, 6,05 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó base de Huenig (3,17 mL, 18,16 mmol) seguida de T3P® al 50% en DMF (7,07 mL, 12,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se eliminó la DMF a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,22 minutos; MS m/z 452,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 5: Pivalato de (4-(4-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo A una solución en agitación de 4-(4-(1-((pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,73 g, 6,05 mmol) en EtOAc (20 ml) se le agregó gota a gota HCl 4 M en dioxano (15,11 ml, 60,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución oleosa resultante se concentró a presión reducida, se trituró con éter y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl;

LC-MS: TR 0,61 minutos; MS m/z 352,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 6: 4-(4-(1-((Pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5 fluorobencilo A una suspensión en agitación de pivalato de (4-(4-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (paso 5) (150 mg, 0,387 mmol) y 2,5-dioxopirrolidin-1-ilcarbonato de 3-cloro-5-fluorobencilo (117 mg, 0,387 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó NaOH (1,547 mL, 1,547 mmol) con agitación, a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregaron otros 5 ml de DCM seguido de NaOH 1 M (1 ml). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título;

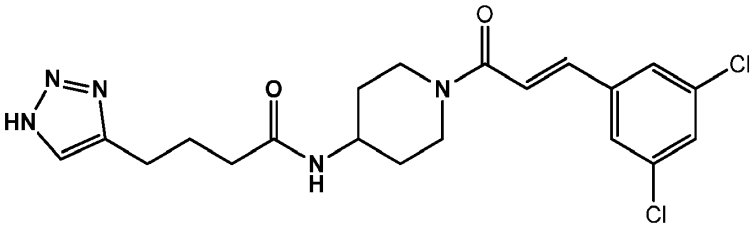
LC-MS:TR 1,35 minutos; MS m/z 538,5, 540,53 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 7: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-fluorobencilo A una solución en agitación de 4-(4-(1-((pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5 fluorobencilo (200 mg, 0,372 mmol) en MeOH (1 mL) se le agregó NaOH 1 M (0,818 mL, 0,818 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó un equivalente de HCl 1 M (0,8 ml) para neutralizar la mezcla de reacción y se eliminó el MeOH a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice usando 0-100% de EtOAc en hexanos y después 0-10% de MeOH en EtOAc para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,10 minutos; MS m/z 424,3, 426,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 38:

(E)-N-(1-(3-(3,5-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida



Paso 1: Pivalato de (E)-(4-(4-((1-(3-(3,5-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)amino)-4-oxobutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo A una suspensión en agitación de pivalato de (4-(4-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (Ejemplo de referencia 37, paso 5) (200 mg, 0,516 mmol) y ácido (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrílico (Ejemplo de referencia 30, paso 2) (112 mg, 0,516 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente, se le agregó base de Huenig (0,450 mL, 2,58 mmol) seguida de T3P® al 50% en DMF (0,602 mL, 1,031 mmol) después de unos pocos minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, las capas orgánicas se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto del título crudo;

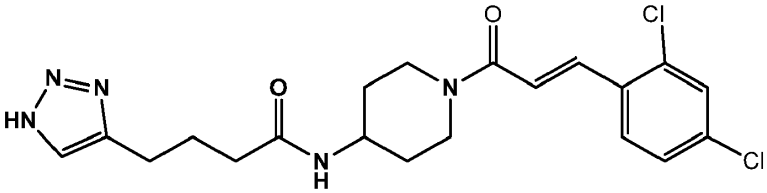
LCMS:TR 1,35 minutos; 550,5, 552,6 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 2: (E)-N-(1-(3-(3,5-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida A una solución en agitación de pivalato de (E)-(4-(4-((1-(3-(3,5-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)amino)-4-oxobutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (284 mg, 0,516 mmol) en MeOH (1 mL) se le agregó NaOH 1 M (1,135 mL, 1,135 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se le agregó un equivalente de HCl 1 M (1,1 ml) para neutralizar la mezcla de reacción y se eliminó el MeOH a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La porción orgánica se secó en MgSO4, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,12 minutos; MS m/z 436,4, 438,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 39:

(E)-N-(1-(3-(2,4-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida



Paso 1: Ácido (E)-3-(2,4-diclorofenil)acrílico

A una solución en agitación de (E)-3-(2,4-diclorofenil)acrilato de metilo (5.052 mg, 21,86 mmol) en THF (109,00 mL) a temperatura ambiente se le agregó NaOH 2 M (32,8 mL, 65,6 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 24 h. Se eliminó el THF a presión reducida y al enfriar se agregó gota a gota HCl (al 37%) a la solución acuosa. Precipitó un sólido de la solución que se filtró y se secó para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,14 minutos; MS m/z 216,9 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: Pivalato de (E)-(4-(4-((1-(3-(2,4-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)amino)-4-oxobutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo El compuesto del título se preparó a partir de pivalato de (4-(4-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (Ejemplo de referencia 37, paso 5) (200 mg, 0,516 mmol) y ácido (E)-3-(2,4-diclorofenil) acrílico (paso 1) análogamente el ejemplo de referencia 38 paso 1.

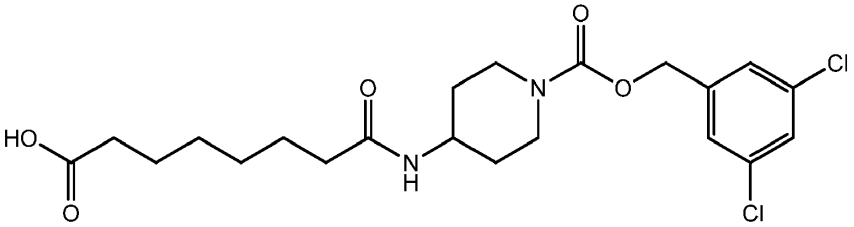
LCMS: TR 1,33 minutos; MS m/z 550,5, 552,6 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: (E)-N-(1-(3-(2,4-Diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida El compuesto del título se preparó partir de pivalato de (E)-(4-(4-((1-(3-(2,4-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)amino)-4-oxobutil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo análogamente al ejemplo de referencia 38, paso 2;

LC-MS: TR 1,10 minutos; MS m/z 436,4, 438,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 40:

Ácido 8-((1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-8-oxooctanoico

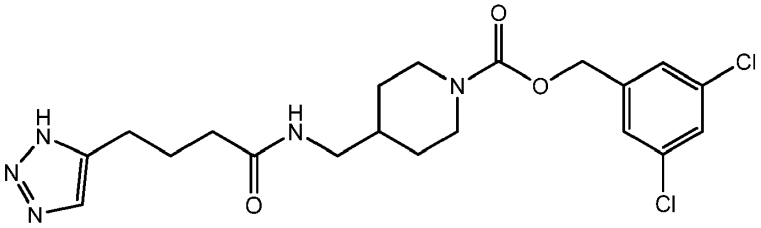


El compuesto del título se preparó a partir de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo de referencia 9, paso 2) análogamente al ejemplo de referencia 10;

LC-MS: TR 1,28 minutos; MS m/z 459,4, 461,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo 41:

4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)butanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(((tert-Butoxicarbonil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción que contenía (piperidin-4-ilmetil)carbamato de tert-butilo (1 g, 4,67 mmol), carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo, (1,117 g, 4,67 mmol) y bicarbonato de sodio (15 mL, 4,67 mmol) en DCM (15,55 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y el solvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillo;

1H RMN (400Mhz, DMSO-d6) 7,6 (1H, s) 7,4 (2H, s), 6,9 (1H, bt), 5,1 (2H, s),4 (2H, d), 2,8 (3H, m), 1,6 (2H, m), 1,4 (9H, s), 1 (2H, d)

Paso 2: Clorhidrato de 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción compuesta por 4-(((tert-butoxicarbonil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (947 mg, 2,269 mmol) y HCl 4 M en dioxano (2,84 mL, 11,35 mmol) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;

LCMS; TR = 0,71 minutos; MS m/z 317,3 y 319,3; Método 2 min pH bajo v 01

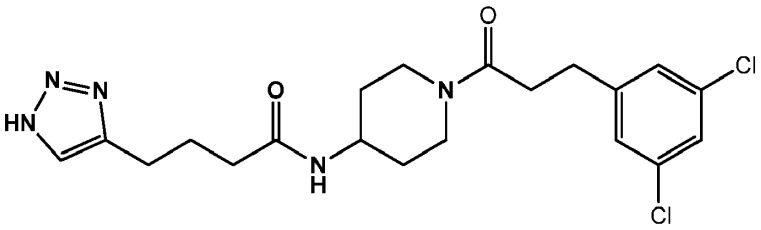
Paso 3: 4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)butanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla compuesta por ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (Ejemplo 17, paso 4) (65,8 mg, 0,424 mmol), clorhidrato de 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 2) (100 mg, 0,283 mmol), HATU (215 mg, 0,565 mmol) y TEA (197 µl, 1,414 mmol) en DMF (942 µl) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se llevó a cabo una purificación usando LC-MS preparativa en condiciones de pH bajo. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar soluciones acuosas que se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS; TR 3,75minutos; MS m/z 454 [M+H]+; Método 8 min pH bajo v 01

1H RMN (400Hz, MeOD), 8 (1H, s a), 7,6 (1H, s), 7,4 (1H, s), 7,45 (2H, s), 5,6 (2H, s), 4,15 (2H, d), 3,1 (2H, d), 2,8 (3H, m), 2,4 (2H, t), 2 (2H, m), 1,7 (3H, m),, 1,35 (1H, m), 1,2 (1H, m),

Ejemplo de referencia 42:

N-(1-(3-(3,5-Diclorofenil)propanoil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida

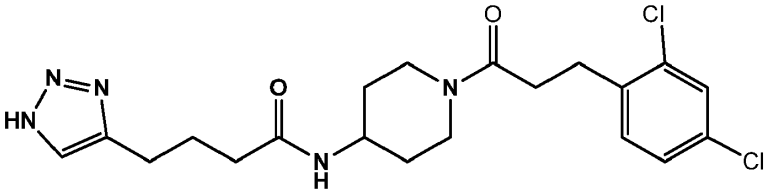


Se permitió que una solución de (E)-N-(1-(3-(3,5-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida (Ejemplo de referencia 38) (70 mg, 0,160 mmol) en EtOH (6 ml) pasara a través del H cube equipado con un cartucho catalítico de 10% de Pt/C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título; LC-MS: TR 1,10 minutos; MS m/z 438,4, 440,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 43:

N-(1-(3-(2,4-Diclorofenil)propanoil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida

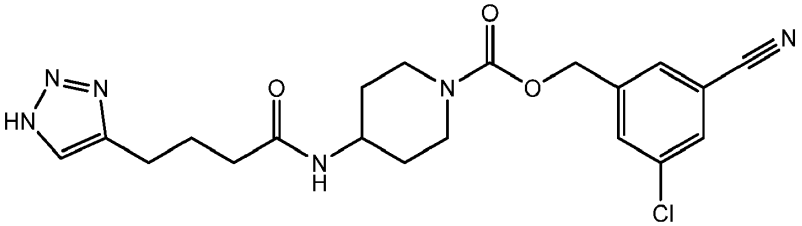


El compuesto del título se preparó partir de pivalato de (4-(4-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (Ejemplo de referencia 37, paso 5) (200 mg, 0,516 mmol) y ácido 3-(2,4-diclorofenil)propanoico comercialmente disponible (Fisher) (113 mg, 0,516 mmol) análogamente el ejemplo de referencia 38, pasos 1 y 2;

LC-MS: TR 1,08 minutos; MS m/z 438,3, 440,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 44:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo



Paso 1: Carbonoclorhidato de 3-cloro-5-cianobencilo A una solución amarilla en agitación de 3-cloro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (25 g, 145 mmol) en THF (200 mL) a 10 °C, se le agregó gota a gota fósgeno en tolueno (152 mL, 289 mmol) en el transcurso de 45 min y se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se hizo azeótropa con tolueno. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice para proporcionar el producto del título;

Paso 2: 4-(4-(1-((Pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A una suspensión en agitación de pivalato de (4-(4-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (Ejemplo de referencia 37, paso 5) (550 mg, 1,418 mmol) y carbonoclorhidato de 3-cloro-5-cianobencilo (359 mg, 1,560 mmol) en DCM (10 mL) se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (1,418 mL, 14,18 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con DCM. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación en sílice eluyendo con 1-10% de MeOH en DCM para proporcionar el producto del título;

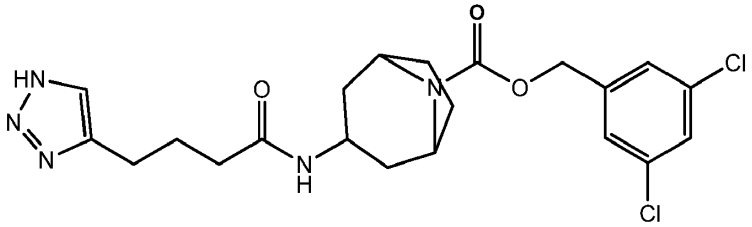
LC-MS: TR 1,28 minutos; MS m/z 545,4, 547,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03.

Paso 3: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A una solución en agitación de 4-(4-(1-(pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo (150 mg, 0,275 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente, se le agregó NaOH 1 M (0,165 mL, 0,165 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó un equivalente de HCl 1 M (0,165 ml) para neutralizar la mezcla, y se agregaron EtOAc y agua. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación en sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,04 minutos; MS m/z 431,3, 433,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 45:

3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo Una mezcla de reacción compuesta por 3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (proveedor comercial Fluorochem, 250 mg, 1,105 mmol), ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (Ejemplo 17, paso 4) (171 mg, 1,105 mmol), T3P® al 50% en DMF (1,29 ml, 2,209 mmol) y TEA (462 µl, 3,31 mmol) en DMF (3,6 ml) se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El aceite resultante se diluyó con DCM y se lavó con agua. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se tomó crudo para el paso siguiente.

LCMS; TR 0,89 minutos MS m/z364,5, 365,5 Método 2 min pH bajo v 03

Paso 2: N-(8-Azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida Una mezcla de reacción compuesta por 3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (401 mg, 1,103 mmol) en dioxano (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (0,827 ml, 3,31 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El material se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

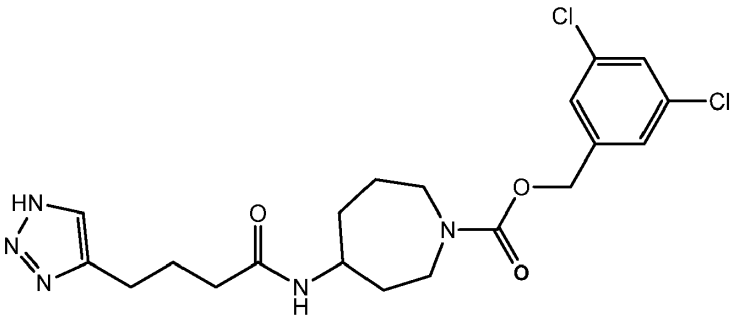
LC-MS: TR 0,59 minutos; MS m/z 263 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: 3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción compuesta por N-(8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida (294 mg, 1,116 mmol), carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (267 mg, 1,116 mmol) e hidróxido de sodio (5,58 ml, 112 mmol) en DCM (3,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa y las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar soluciones acuosas que se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,31 minutos; MS m/z 466,5 y 468,5 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 46:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)azepan-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

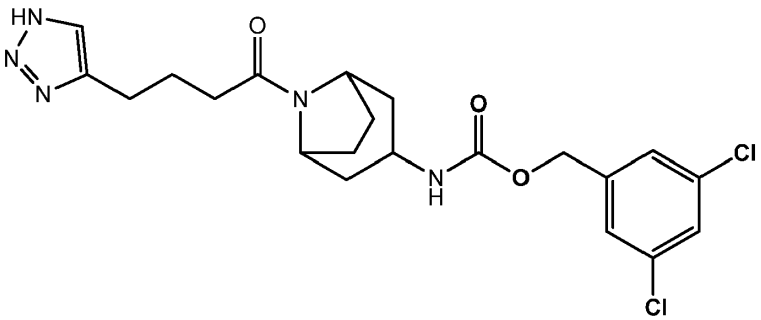


El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (Ejemplo 17, paso 4) y 4-aminoazepan-1-carboxilato de tert-butilo análogamente al ejemplo de referencia 45 paso 3;

LC-MS: TR 1,20 minutos; MS m/z 454,4 y 456,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 47:

(8-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanoil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 3-((((3,5-Diclorobencil)oxi)carbonil)amino)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de reacción compuesta por 3-amino-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert butilo (210 mg, 0,928 mmol), carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (222 mg, 0,928 mmol) e hidróxido de sodio (4.64 ml, 93 mmol) en DCM (3,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se separó y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. No se llevó a cabo ninguna purificación posterior y el material se tomó crudo para el paso siguiente.

LC-MS: TR 1,63 minutos; MS m/z 329 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

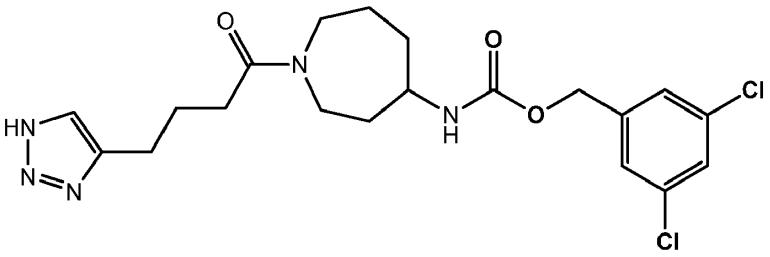
Paso 2: Clorhidrato de 8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción compuesta por 3-((((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)amino)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo (388,3 mg, 0,904 mmol) en dioxano (5 mL) se trató con HCl 4 M en dioxano (0,678 mL, 2,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. No se llevó a cabo ninguna purificación posterior y el material se tomó crudo para el paso siguiente.

LC-MS: TR 0,79 minutos; MS m/z 329 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: (8-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanoil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción que contenía clorhidrato de 8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo (118 mg, 0,322 mmol), ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (Ejemplo 17, paso 4) (50 mg, 0,322 mmol), TEA (135 µl, 0,967 mmol) y T3P® (376 µl, 0,645 mmol) en DMF (1,0 ml) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La porción orgánica se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación usando el método de LC-MS preparativa (ejecución prep. gradiente 30-70%, pH bajo, 9,5 min). Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar soluciones acuosas que se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. LC-MS; TR 3,96 minutos; MS m/z 466,0 y 469,6 [M+H]+; Método 8 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 48:

(1-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanoil)azepan-4-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo

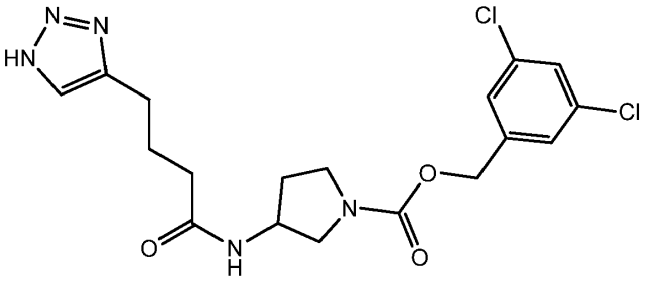


El compuesto del título se preparó a partir de 4-aminoazepan-1-carboxilato de tert-butilo y carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo análogamente al ejemplo de referencia 47, pasos 1-3;

LC-MS: TR 1,22 minutos; MS m/z 454 $[M+H]^+$; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 49

3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo racémico



Paso 1: 3-((tert-Butoxicarbonil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla compuesta por 3-(boc-amino)pirrolidina (1 g, 5,37 mmol) y bicarbonato de sodio saturado (9 mL, 5,37 mmol) en DCM (17,90 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla resultante se trató con carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (1,286 g, 5,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR: 1,49 minutos; MS m/z 389 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01.

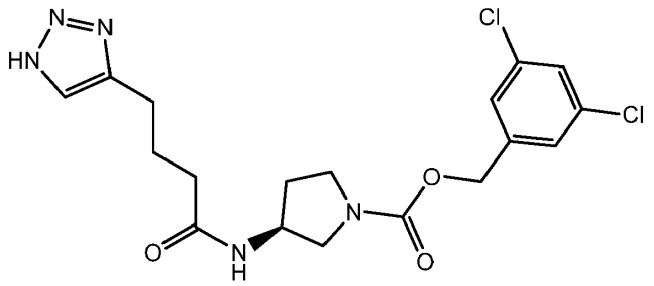
Paso 2: 3-Aminopirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla compuesta por 3-((tert-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (1,8143 g, 4,66 mmol) y ácido trifluoroacético (14,36 ml, 186 mmol) en DCM (15,54 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para formar un aceite naranja que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional;

LC-MS: TR: 0,72 minutos; MS m/z 289 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01.

Paso 3: 3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo racémico Una mezcla compuesta por 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo (1 equiv.), ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-ill)butanoico (1 equiv.), HATU (1.5 equiv.) y trietilamina (5 equiv.) en dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó un equivalente más de ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico a la mezcla de reacción y se continuó agitando por otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se cargó seco usando sílice en una columna ISCO de 12 g, eluyendo con 0-15% de MeOH en DCM. Se combinaron las fracciones del producto y se concentraron a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto se concentraron a presión reducida para dar una solución acuosa y se extrajeron con EtOAc para proporcionar el compuesto del título; 1H RMN (400 Mhz, CDCl3) δ 7,50 (1H, d), 7,15 (3H, t), 6,25 (1H, s), 5,00 (2H, d), 4,45 (1H, s), 3,60 (1H, d), 3,45 (2H, s), 3,30 (1H, s), 2,75 (2H, s), 2,15 (3H, d), 1,95 (2H, s), 1,20 (1H, t).

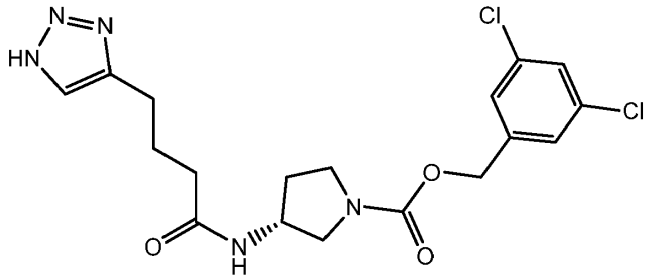
LC-MS: TR: 1,14 minutos; MS m/z 426 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 49a: (S)- o (*R*)-3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo y Ejemplo de referencia 49b: (*S*)- o (*R*)-3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Estereoisómero (S)

y



Estereoisómero (R)

La separación quiral de 3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (racemato; Ejemplo de referencia 49) utilizando cromatografía de fluidos supercríticos proporcionó los enantiómeros individuales (Ejemplos de referencia 49a y 49b).

Detalles del método:

Columna: Phenomenex LUX-A2, 250 X 10 mm, 5 µm

Fase móvil: 50% de isopropanol/50% de CO_2

Flujo: 10 ml/min

Detección: UV a 220 nm

Sistema: Berger Minigram SFC1

Ejemplo de referencia 49a: Primer pico eluido: (*S*)-3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo o (*R*)-3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

SFC Tiempo de retención = 2,720 minuto.

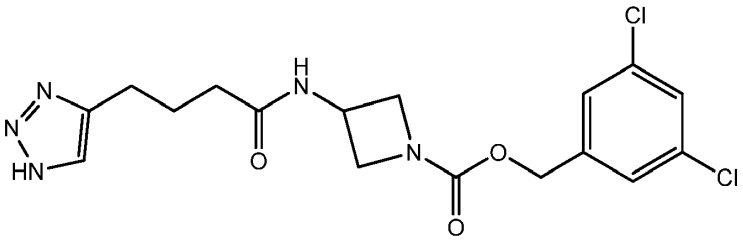
1H RMN (400 Mhz, MeOD). δ 7,50 (1H, d), 7,15 (3H, t), 6,25 (1H, s), 5,00 (2H, d), 4,45 (1H, s), 3,60 (1H, d), 3,45 (2H, s), 3,30 (1H, s), 2,75 (2H, s), 2,15 (3H, d), 1,95 (2H, s), 1,20 (1H, t).

Ejemplo de referencia 49b: Segundo pico eluido: (*S*)-3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo o (*R*)-3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

SFC Tiempo de retención = 4,163 minuto.

1H RMN (400 Mhz, MeOD). δ 7,50 (1H, d), 7,15 (3H, t), 6,25 (1H, s), 5,00 (2H, d), 4,45 (1H, s), 3,60 (1H, d), 3,45 (2H, s), 3,30 (1H, s), 2,75 (2H, s), 2,15 (3H, d), 1,95 (2H, s), 1,20 (1H, t).

Ejemplo de referencia 50: 3-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)azetidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

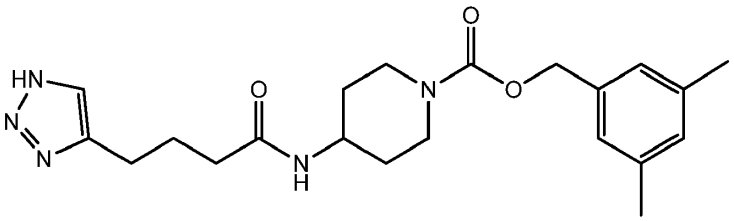


El compuesto del título se preparó a partir de 3-N-Boc-amino-azetidina comercialmente disponible y carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (preparado según Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21(21), 6608-6612; 2011, producto intermedio 33) análogamente al ejemplo de referencia 49, pasos 1-3;

LC-MS: TR: 1,12 minutos; MS m/z 412 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 51:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-dimetilbencilo



Paso 1: Cloruro de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoílo A una solución/suspensión en agitación de ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (150 mg, 0,967 mmol) en DCM seco (10 mL) se le agregó cloruro de tionilo (0,847 mL, 11,60 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min todavía permanecían algunos sólidos por lo tanto se agregó 0,4 ml más de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 2: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-dimetilbencilo A una solución en agitación de (3,5-dimetilfenil)metanol (1,020 g, 7,49 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente, se le agregó CDI (1,214 g, 7,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 20 h. Se agregó piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (1,5 g, 7,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-100% de EtOAc en hexanos como eluyente, para proporcionar el producto del título;

LC-M: TR 1,47 minutos; MS m/z 263,3, 264,2; [M-Boc]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-dimetilbencilo A una solución de 4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3,5-dimetilbencilo (1,1 g, 3,03 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente se le agregó HCl 4 M en dioxano (7,59 ml, 30,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h, se concentró a presión reducida, se volvió a disolver en DCM y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como la sal de HCl;

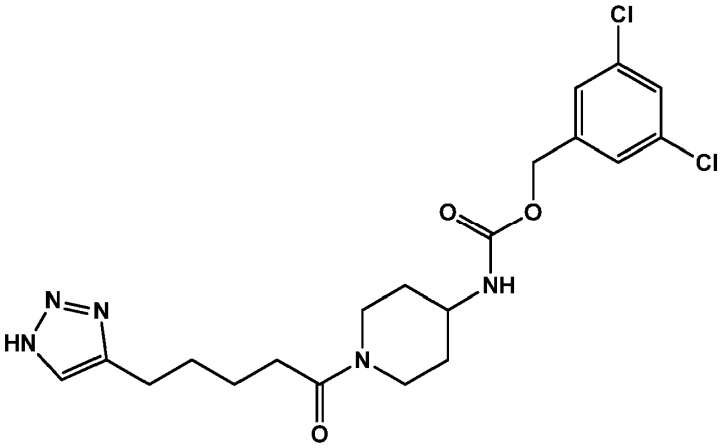
LC-MS: TR 0,74 minutos; MS m/z 263,2, 264,2; [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-dimetilbencilo A una solución en agitación de cloruro de ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico en DCM (5 ml) a temperatura ambiente (168 mg, 0,967 mmol) se le agregó 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-dimetilbencilo (318 mg, 1,064 mmol) y base de Huenig (0,338 mL, 1,934 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Se separaron las capas y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-10% de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,12 minutos; MS m/z 400,4, 401,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 52:

(1-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentanoil)piperidin-4-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-((((3,5-Diclorobencil)oxi)carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo Una mezcla de reacción que contenía 4-aminopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1 g, 4,99 mmol), carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (1,196 g, 4,99 mmol) e hidróxido de sodio (250 ml, 499 mmol) en DCM (16,64 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se separó y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. No se llevó a cabo ninguna purificación posterior y el material se tomó crudo para el paso siguiente.

LC-MS; TR 1,63 minutos; MS m/z 329 [M+H] +; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 2: Piperidin-4-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción que contenía 4-((((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,01 g, 4,98 mmol) y HCl 4 M en dioxano (1,246 ml, 4,98 mmol) en dioxano (16,61 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. No se llevó a cabo ninguna purificación posterior y el material se secó y se tomó para el paso siguiente.

LC-MS; TR 1,63 minutos; MS m/z 329 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 3: Ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico Una mezcla de reacción que contenía (azidometil)benceno (950 mg, 7,13 mmol) en tert-BuOH (100 mL) y agua (100 mL), ácido hept-6-inoico (900 mg, 7,13 mmol) acetato de cobre (II) (130 mg, 0,713 mmol) y L-ascorbato de sodio (283 mg, 1,427 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó usando HCl 6 M hasta pH 1. La mezcla se saturó con NaCl y se concentró a presión para dar una suspensión verde. Después la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron y se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y el solvente se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título;

LC-MS; TR 0,94 minutos; MS m/z 259 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 4: Ácido 5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico Una mezcla de reacción que contenía ácido 5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (1 g, 3,86 mmol) en etanol (77 ml) para dar una solución verde. La solución de reacción se pasó a través de un sistema de flujo continuo H cube durante 3 horas a 30 bar de presión y 70 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

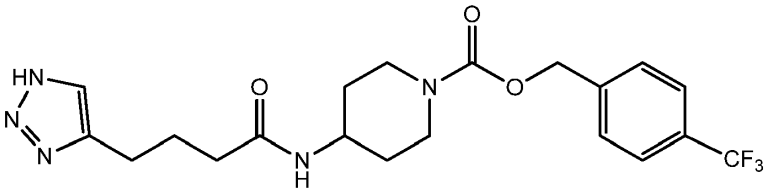
LC-MS: TR 0,55 minutos; MS m/z 168 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 01

Paso 5: (1-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentanoil)piperidin-4-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción que contenía ácido 5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (55,8 mg, 0,330 mmol), piperidin-4-ilcarbamato de 3,5-diclorobencilo (100 mg, 0,330 mmol), TEA (138 µl, 0,989 mmol) y T3P® (385 µl, 0,660 mmol) en DMF (1,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación usando LC-MS preparativa (pH bajo en 9,5 min). Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar soluciones acuosas que se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR 3,49 minutos; MS m/z 455 [M+H]+; Método 8 min pH alto v 01

Ejemplo de referencia 53:

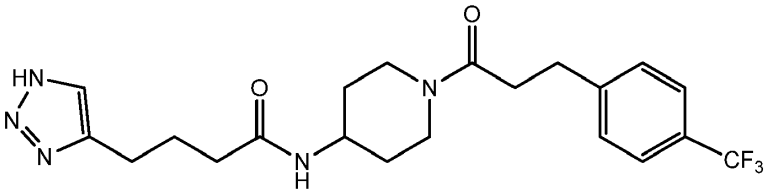
4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo



El compuesto del título se preparó a partir de (4-(trifluorometil)fenil)metanol comercialmente disponible y piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo análogamente al ejemplo de referencia 51, pasos 2-4;
LC-MS: TR 1,12 minutos; MS m/z 440,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 54:

4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)-N-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)piperidin-4-il)butanamida



Paso 1: Cloruro de 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoílo Una solución en agitación de ácido 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (500 mg, 2,292 mmol) en cloruro de tionilo se dejó a reflujo durante 2 horas y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título crudo.

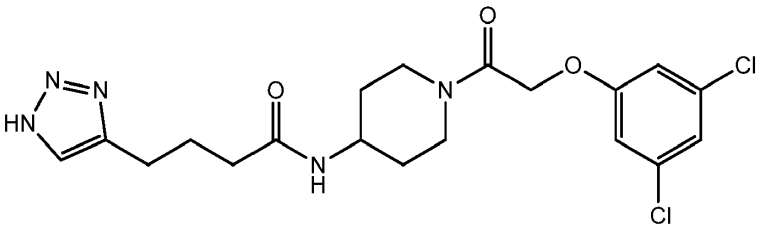
Paso 2: 4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)-N-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)piperidin-4-il)butanamida

El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoílo (paso 1) y piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo comercialmente disponible análogamente al ejemplo de referencia 51;

LC-MS: TR 1,05 minutos; MS m/z 438,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 55:

N-(1-(2-(3,5-Diclorofenoxi)acetil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida



Paso 1: (1-(2-(3,5-Diclorofenoxi)acetil)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo A una solución en agitación de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (300 mg, 1,498 mmol) y ácido 2-(3,5-diclorofenoxi)acético (331 mg, 1,498 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente se le agregó NMM (0,329 mL, 3,00 mmol) y EDC.HCl (287 mg, 1,498 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con DCM y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-50% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR: 1,44 minutos; MS m/z 347,3,349,3 [M-tBu]+; Método 2 min pH bajo v 03

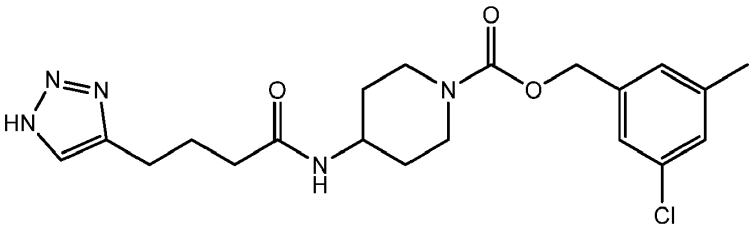
Paso 2: N-(1-(2-(3,5-Diclorofenoxi)acetil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida

El compuesto del título se preparó a partir de (1-(2-(3,5-diclorofenoxi)acetil)piperidin-4-il)carbamato de tert-butilo (paso 1) análogamente al ejemplo de referencia 51, pasos 3 y 4;

LC-MS: TR 1,10 minutos; MS m/z 440,3, 442,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 56:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-metilbencilo



Paso 1: (3- Cloro-5-metilfenil)metanol A una solución/suspensión en agitación de ácido 3-cloro-5-metilbenzoico (800 mg, 4,69 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, se le agregó gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (1 M en THF, 23,45 ml, 23,45 mmol) en 30 min manteniendo la temperatura a alrededor de 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 20 h. Al enfriar en un baño de hielo/agua la mezcla de reacción se detuvo gota a gota con agua y después de unos pocos minutos se eliminó el THF a presión reducida. Se agregó agua al residuo y al enfriar se agregaron unas pocas gotas de HCl 1 M hasta que cesó la efervescencia. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo en EtOAc, la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-50% de EtOAc en hexanos como eluyente y haciendo azeótropo con tolueno para proporcionar el producto del título.

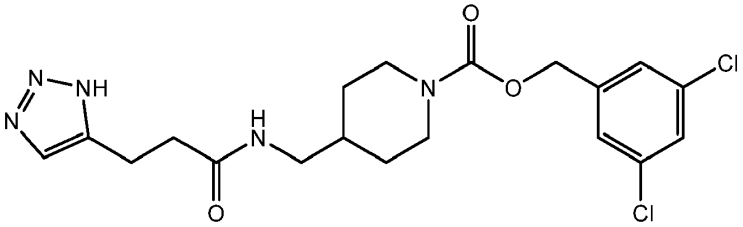
Paso 2: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-metilbencilo

El compuesto del título se preparó a partir de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo comercialmente disponible y (3-cloro-5-metilfenil)metanol (paso 1) análogamente al ejemplo de referencia 51 pasos 2-4;

LC-MS: TR 1,15 minutos; MS m/z 420,3, 422,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo 57:

4-((3-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: Ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico

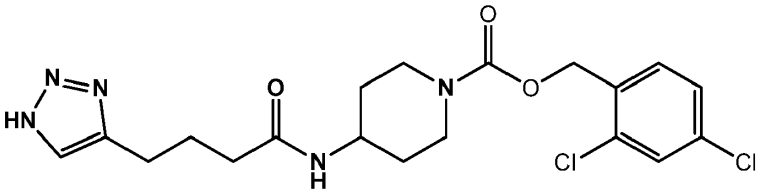
El compuesto del título se preparó partir de (azidometil)benceno y ácido pent-4-inoico análogamente al ejemplo 17, pasos 3 y 4;

1H RMN (400Mhz, MeOD) 14,8 (1H, s), 12,2 (1H, s), 7,6 (1H, s), 2,9 (2H, t), 2,6 (2H, t), Paso 2: 4-((3-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó a partir de clorhidrato de 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo 41, paso 2) y ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (paso 1) análogamente al ejemplo 41, paso 3;

LC-MS; TR 0,86 minutos; MS m/z 440 $[M+H]^+$; Método 2 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 58:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 2,4 diclorobencilo



Paso 1: 4-(4-(1-((Pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 2,4-diclorobencilo A una solución en agitación de (2,4-diclorofenil)metanol comercialmente disponible (137 mg, 0,774 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente se le agregó CDI (125 mg, 0,774 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a 50 °C durante 20 h. Se agregó pivalato de (4-(4-oxo-4-(piperidin-4-ilamino)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metilo (Ejemplo de referencia 37, paso 5) (272 mg, 0,774 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en iso-hexano para proporcionar el producto del título;

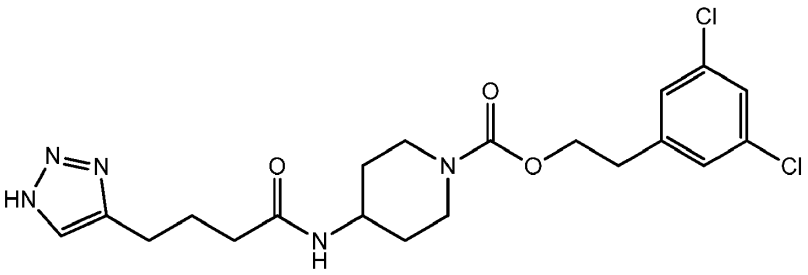
LC-MS: TR 1,41 minutos; MS m/z 554,6, 556,6 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03.

Paso 2: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 2,4-diclorobencilo A una solución en agitación de 4-(4-(1-((pivaloiloxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 2,4-diclorobencilo (100 mg, 0,180 mmol) en MeOH (1 mL) a temperatura ambiente, se le agregó NaOH 1 M (0,397 mL, 0,397 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h. Se agregó un equivalente de HCl 1 M (0,4 ml) para neutralizar la mezcla de reacción y se eliminó el MeOH a presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y la porción orgánica se separó, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La trituración con éter dietílico proporcionó el producto del título;

LC-MS: TR 1,17 minutos; MS m/z 440,3, 442,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 59:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorofenetilo

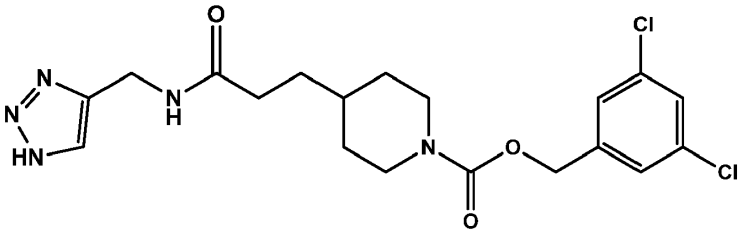


El compuesto del título se preparó a partir de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo comercialmente disponible y 2-(3,5-diclorofenil)etanol análogamente al ejemplo de referencia 51, pasos 2-4;

LC-MS: TR 1,24 minutos; MS m/z 454,3, 456,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 60:

4-(3-(((1H-1,2,3-Triazol-4-il)metil)amino)-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: Prop-2-in-1-ilcarbamato de tert butilo Una mezcla de reacción compuesta por prop-2-in-1-amina (100 mg, 1,816 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (396 mg, 1,816 mmol) y trietilamina (380 µl, 2,72 mmol) en THF (6,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una pequeña cantidad de agua

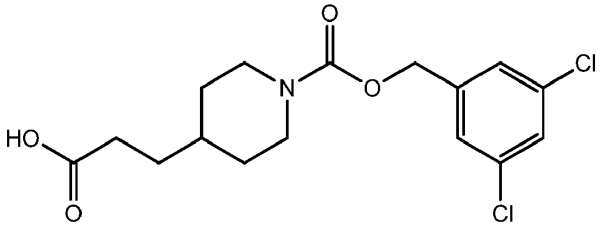
y el solvente se eliminó al vacío. Después el agua se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,01 minutos; MS m/z 170 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

Paso 2: (1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina Una mezcla de reacción compuesta por prop-2-in-1-ilcarbamato de tert-butilo (219 mg, 1,411 mmol), (azidometil)benceno (188 mg, 1,411 mmol), acetato de cobre (II) (25,6 mg, 0,141 mmol) y L-ascorbato de sodio (55,9 mg, 0,282 mmol) en tert-butanol (20 ml)/agua (20 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 usando HCl 6 M, después se saturó con NaCl sólido. La mezcla de reacción se concentró a presión para producir una solución acuosa verde. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y las capas orgánicas se separaron y se secaron (MgSO4). La concentración a presión reducida proporcionó un aceite naranja. El aceite se cargó en un cartucho SCX2 de 10 g, y esto se lavó con agua y metanol. El producto se eluyó después con amoníaco 2 M en metanol. Después la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,10 minutos; MS m/z 189 $[M+H]^+$; Método 2 min pH bajo_v 01

Paso 3: Ácido 3-(1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)propanoico



A ácido 3-piperidin-4-il-propiónico (1 g, 6,36 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó NaOH 2 M (9,54 ml, 19,08 mmol) para dar una solución bifásica incolora. Se agregó carbonoclorhidato de 3,5 diclorobencilo (1,523 g, 6,36 mmol) a la mezcla de reacción y esta se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar el producto como un sólido blanco.

LC-MS: TR: 1,39 minutos; MS m/z 360 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

Paso 4: 4-(3-(((1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla de reacción compuesta por (1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (46,2 mg, 0,245 mmol), ácido 3-(1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)propanoico (88 mg, 0,245 mmol), HATU (187 mg, 0,491 mmol) y TEA (103 µl, 0,736 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó en MgSO4, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar soluciones acuosas que se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,36 minutos; MS m/z 530 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

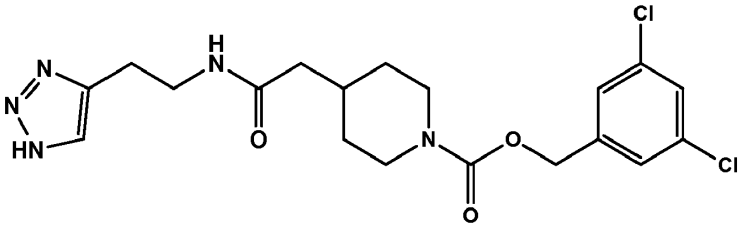
Paso 5: 4-(3-(((1H-1,2,3-Triazol-4-il)metil)amino)-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se disolvió 4-(3-(((1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (51 mg, 0,096 mmol) en etanol (4 ml). Después la solución se sometió a hidrogenación de flujo continuo utilizando un aparato de hidrogenación H-cube, a 70 °C y 30 bar de presión de hidrógeno. Después de 90 min la solución se concentró y el residuo se purificó utilizando LC-MS preparativa. Se recogieron las fracciones del producto, se concentraron a presión reducida, se diluyeron con acetato de etilo y se extrajeron con agua. Se separaron las capas orgánicas, se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título.

1H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,65 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,35 (2H, s), 5,10 (2H, s), 3,45 (2H, s), 4,10 (2H, d), 2,80 (2H, m), 2,25 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,45 (1H, m), 1,10 (2H, m).

LC-MS: TR: 3,87 minutos; MS m/z 440 [M+H]+; Método 8 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 61:

4-(2-((2-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)etil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: But-3-in-1-ilcarbamato de tert-butilo

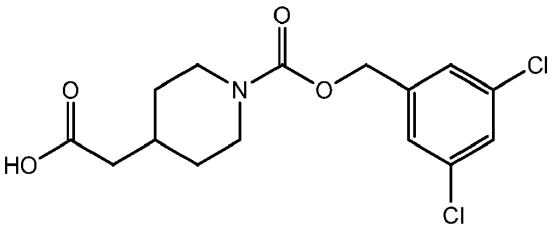
Una mezcla de reacción compuesta por but-3-in-1-amina (130 mg, 1,881 mmol), dicarbonato de di-tert-butilo (411 mg, 1,881 mmol) y trietilamina (393 µl, 2,82 mmol) en THF (6,2 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se agregó una pequeña cantidad de agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

1H RMN (400Mhz, DMSO-d6) δ 6,9 (1H, s), 3 (2H, c), 2,25 (2H, c), 1,4 (9H, s)

Paso 2: 2-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanamina Una mezcla de reacción compuesta por but-3-in-1-ilcarbamato de tert-butilo (306 mg, 1,808 mmol), (azidometil)benceno (241 mg, 1,808 mmol), acetato de cobre (II) (32,8 mg, 0,181 mmol) y L-ascorbato de sodio (71,6 mg, 0,362 mmol) en tert-butanol (25 ml)/agua (25 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH 1 usando HCl 6 M y después se saturó con NaCl sólido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla restante se diluyó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron y se secaron en MgSO4, se filtraron y el solvente se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite naranja. El aceite se cargó en un cartucho SCX2 de 10 g. El cartucho se lavó con agua y metanol. Después el producto se eluyó con amoníaco 2 M en metanol. Después la solución se concentró a presión para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,11 minutos; MS m/z 203 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

Paso 3: Ácido 2-(1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)acético



A ácido 2-(piperidin-4-il)acético (1 g, 6,98 mmol) en DCM (23 ml) se le agregó NaOH 2 M (10,48 ml, 20,95 mmol) y carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (1,673 g, 6,98 mmol) para dar una mezcla bifásica. Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl (6 M, 3,49 ml) y se después extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión para dar el compuesto del título como un aceite incoloro.

LC-MS: TR: 1,34 minutos; MS m/z 346 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

Paso 4: 4-(2-((2-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla de reacción compuesta por 2-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanamina (59,1 mg, 0,292 mmol), ácido 2-(1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)acético (101 mg, 0,292 mmol), HATU (222 mg, 0,584 mmol) y TEA (122 µl, 0,877 mmol) en DMF (0,97 ml) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se secó en MgSO4, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación posterior usando LC-MS preparativa. Las fracciones del producto resultantes se concentraron a presión reducida para dar soluciones acuosas que se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,36 minutos; MS m/z 530 [M+H]+; Método 2 min pH bajo_v 01

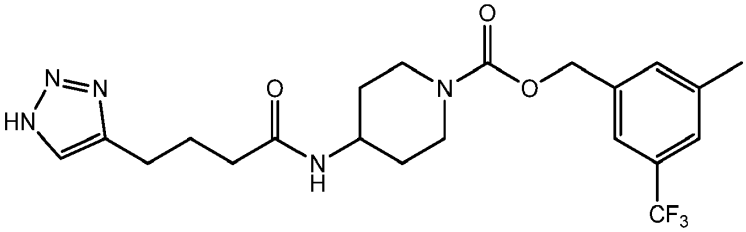
Paso 5: 4-(2-((2-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)etil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se disolvió 4-(2-((2-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (81,5 mg, 0,154 mmol) en etanol (4 ml). Después la solución se sometió a hidrogenación de flujo continuo utilizando un aparato de

hidrogenación H-cube, a 70 °C y 30 bar de presión de hidrógeno durante 2 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación utilizando LC-MS preparativa. Se recogieron las fracciones del producto, se concentraron a presión reducida, se diluyeron con acetato de etilo y se lavaron con agua. La porción orgánica se separó, se secó en MgSO4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 Mhz, MeOD) δ 7,60 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,35 (2H, s), 5,10 (2H, s), 4,10 (2H, d), 3,50 (2H, m), 2,90, (4H, m), 2,10 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,65 (2H, m), 1,15 (2H, m).

LC-MS: TR: 3,68 minutos; MS m/z 440 [M+H]+; Método 8 min pH bajo v 01

Ejemplo de referencia 62:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-metil-5-(trifluorometil)bencilo



Paso 1: Cloruro de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoílo

A una suspensión en agitación de ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (Ejemplo 17, paso 4) (0,088 g, 0,57 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó cloruro de tionilo (0,499 mL, 6,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título crudo.

Paso 2: (3-Metil-5-(trifluorometil)fenil)metanol A una suspensión en agitación de ácido 3-metil-5-(trifluorometil)benzoico (1 g, 4,90 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C, bajo nitrógeno, se le agregó gota a gota en el transcurso de 10 min complejo de borano tetrahidrofurano 1 M en THF (24,49 ml, 24,49 mmol). Después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente durante 20 horas. Al enfriar en un baño de hielo/agua, la mezcla de reacción se detuvo con MeOH gota a gota (10 ml) y después HCl 1 M hasta que cesó la efervescencia. Se agregó agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se eliminó el THF a presión reducida. Se agregó EtOAc y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-50% de EtOAc en hexanos como eluyente para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,21 minutos; MS m/z 214,1 [M+Na]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-metil-5-(trifluorometil)bencilo A una solución en agitación de (3-metil-5-(trifluorometil)fenil)metanol (250 mg, 1,315 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó CDI (213 mg, 1,315 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a 50 °C durante 20 horas. Se agregó piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (263 mg, 1,315 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. Al enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, después se secó en ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-100% de EtOAc en hexanos como eluyente, para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,53 minutos; MS m/z 317,2 [M-Boc]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3-metil-5-(trifluorometil)bencilo A una solución en agitación de 4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-metil-5-(trifluorometil)bencilo (237 mg, 0,569 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó HCl 4 M en dioxano (1,423 ml, 5,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título como una sal de clorhidrato;

LC-MS: TR: 0,85 minutos; MS m/z 316,9 M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

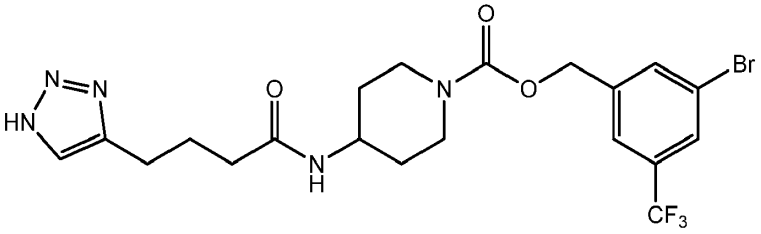
Paso 5: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-metil-5-(trifluorometil)bencilo A una suspensión en agitación de sal de clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-metil-5-(trifluorometil)bencilo (201 mg, 0,570 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó base de Huenig (0,199 mL, 1,140 mmol). Se agregó cloruro de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoílo (99 mg, 0,570 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico y solución saturada de cloruro de sodio, antes de secar la porción

orgánica en $MgSO_4$, filtrarla y concentrarla a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-10% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,18 minutos; MS m/z 454,7, 455,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 63:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo



Paso 1: (3-Bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol A una solución en agitación de ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)benzoico (1 g, 3,72 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C, con agitación, bajo nitrógeno, se le agregó gota a gota en el transcurso de 10 min complejo de borano tetrahidrofurano 1 M en THF (18,59 ml, 18,59 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se detuvo con MeOH gota a gota (10 ml) seguido de HCl 1 M hasta que cesó la efervescencia. Se agregó agua y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el THF a presión reducida, y el compuesto se extrajo en EtOAc. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-50% de EtOAc en hexanos como eluyente, para proporcionar el producto del título.

1H RMN (400 Mhz, d6-DMSO): δ 7,83 (s, 1H), 7,83 (s,1H) 7,69 (s, 1H), 5,54-5,51 (t, 1H), 4,60-4,59 (d, 2H)

Paso 2: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo A una solución en agitación de (3-bromo-5-(trifluorometil)fenil)metanol (567 mg, 2,223 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó CDI (360 mg, 2,223 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 20 horas. Se agregó piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (445 mg, 2,223 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. Al enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, y la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-100% de EtOAc en hexanos como eluyente, para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,59 minutos; MS m/z 427,2 [M-tBu]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo A una solución en agitación de 4-(tert butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo (100 mg, 0,208 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó HCl 4 M en dioxano (0,519 ml, 2,078 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título como una sal de clorhidrato;

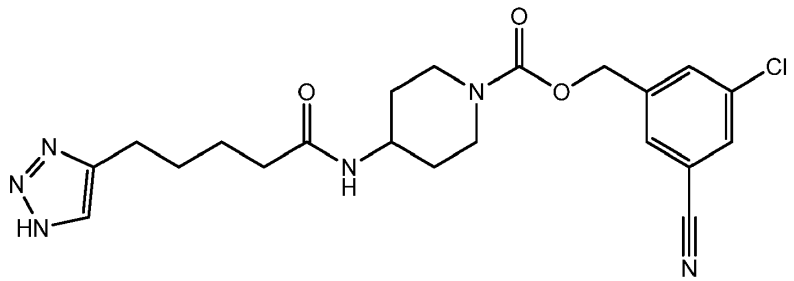
LC-MS: TR: 0,86 minutos; MS m/z 383,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo A una suspensión en agitación de sal de clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo (92 mg, 0,220 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó base de Huenig (0,077 mL, 0,441 mmol). Se agregó cloruro de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoílo (38,2 mg, 0,220 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% y solución saturada de cloruro de sodio, la porción orgánica se secó entonces en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-10% de MeOH/DCM como eluyente, para proporcionar el compuesto del título;

LC-MS: TR 1,25 minutos; MS m/z 520,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 64:

4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo



Paso 1: Cloruro de 5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoílo A una suspensión de ácido 5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoico (Ejemplo 20, paso 3) (100 mg, 0,591 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó cloruro de tionilo (0,518 mL, 7,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título.

Paso 2: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A una solución de piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (1,045 g, 5,22 mmol) en DCM (25 mL) a temperatura ambiente, se le agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (5,6 ml). Después se le agregó carbonoclorhidato de 3-cloro-5-cianobencilo (Ejemplo de referencia 36, paso 4) (1,2 g, 5,22 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,38 minutos; MS m/z 294,2 [M-Boc]+H+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A una solución de 4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo (1,846 g, 4,69 mmol) en EtOAc (30 ml) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó HCl 4 M en dioxano (11,72 ml, 46,9 mmol) y la suspensión se agitó durante 20 horas. Después de 3 horas se agregaron otros 5 ml de HCl 4 M en dioxano. El sólido se separó por filtración y se secó para proporcionar el producto del título como una sal de clorhidrato;

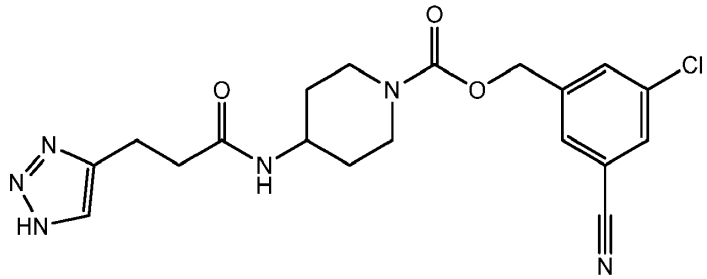
LC-MS: TR 0,69 minutos; MS m/z 294,2, 296,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A una suspensión de sal de clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo (195 mg, 0,591 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó base de Huenig (0,206 mL, 1,182 mmol). Después se agregó cloruro de 5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoílo (111 mg, 0,591 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% y solución saturada de cloruro de sodio, después la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-10% de MeOH en DCM para proporcionar el producto del título.

LC-MS: TR 1,1 minutos; MS m/z 445,3, 447,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 65:

4-(3-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo



Paso 1: Cloruro de 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoílo A una solución de ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoico (Ejemplo 19, paso 2) (100 mg, 0,709 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó cloruro de tionilo (0,621 mL, 8,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título.

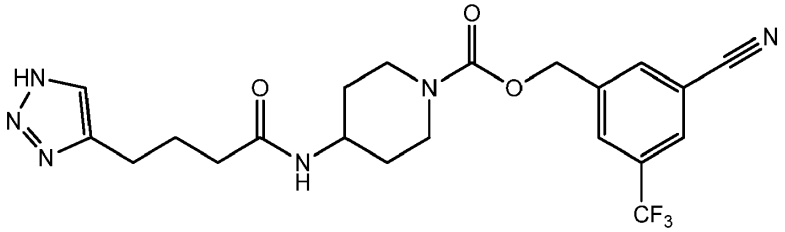
Paso 2: 4-(3-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A una suspensión de sal de HCl de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo (Ejemplo de referencia 64, paso 3) (234

mg, 0,709 mmol) en DCM (5 mL) a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se le agregó base de Huenig (0,248 mL, 1,418 mmol). Después se agregó cloruro de 3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanoílo (113 mg, 0,709 mmol) en DCM (2 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución de ácido cítrico al 10% y solución saturada de cloruro de sodio, después la porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice utilizando 0-10% de MeOH en DCM como eluyente, para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,01 minutos; MS m/z 417,2, 419,1 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo 66:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo



Paso 1: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo Se disolvieron 4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo (Ejemplo de referencia 63, paso 2) (214 mg, 0,445 mmol), cianuro de zinc (26,1 mg, 0,222 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (20,5 mg, 0,018 mmol) en DMF (4 ml) y el vial se enjuagó con nitrógeno. La mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 10 min, después se enfrió y se diluyó con EtOAc (30 ml). Esto se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en una columna de sílice de 4 g, utilizando 0-50% de EtOAc/hexanos como eluyente, dio el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,42 minutos; MS m/z 328,2 [M-BOC+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 2: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo Se disolvió 4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo (119 mg, 0,278 mmol) en DCM (5 ml) y se agregó HCl 4 M en dioxano (0,696 ml, 2,78 mmol) con agitación, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno. Después de 3 horas, la mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

LC-MS: TR 0,73 minutos; MS m/z 328,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

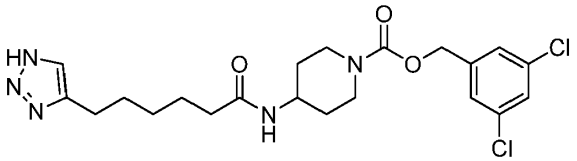
Paso 3: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo Se suspendieron clorhidrato de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo (Paso 2, 50 mg, 0,137 mmol) y ácido 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoico (Ejemplo 17, Paso 4, 25,6 mg, 0,165 mmol) en EtOAc (5 mL) y se agregó trietilamina (0,067 mL, 0,481 mmol). Después de 5 min a temperatura ambiente, se agregó T3P®, al 50% en EtOAC (0,164 mL, 0,275 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó EtOAc (30 ml) y la mezcla se lavó con solución de ácido cítrico al 10% y solución saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en sílice eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM dio el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,09 minutos; MS m/z 465,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

^{1}H RMN (500Mhz, DMSO-d6), δ 8,32 (1H, s), 8,17 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,80 (1H, d), 7,58 (1H,s), 5,20 (2H, s) 3,91-2,98 (4H, m), 3,75 (1H, m), 2,62 (2H, t), 2,10 (2H, t), 1,81 (2H, m), 1-74-1,26 (4H, m)

Ejemplo de referencia 67:

4-(6-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)hexanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 6-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexan-1-ol Se disolvió oct-7-in-1-ol (0,948 g, 7,51 mmol) en tBuOH (100 mL) y agua (100 mL) para dar una solución incolora. Se agregaron (azidometil)benceno (1 g, 7,51 mmol), acetato de cobre

(II) (0,136 g, 0,751 mmol) y L-ascorbato de sodio (0,298 g, 1,502 mmol). La reacción se dejó en agitación toda la noche a temperatura ambiente y después se acidificó hasta pH 1 utilizando HCl 6 M. La mezcla se saturó con NaCl sólido y se concentró a presión para dar una suspensión verde. Esta se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas se separaron, se secaron en MgSO4 y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en metanol y se agitó con celite/carbón. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.

1H RMN (400Mhz, DMSO-d6) δ 7,9 (1H, s) 7,35 5H, m). 5,5 (2H, s), 4,4 (1H, t), 4,1 (4H, m), 3,5 (2H, t), 2,6 (2H, t), 1,6 2H, t), 1,4 (2H, t)

Paso 2: Ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico Se tomaron 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexan-1-ol (100 mg, 0,386 mmol), peryodato de sodio (330 mg, 1,542 mmol) y tricloruro de rutenio (1,6 mg, 7,7 µmol) en agua (640 µl), acetato de etilo (320 µl) y acetonitrilo (320 µl) para dar una suspensión marrón. La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, y el precipitado negro formado se separó por filtración. Las capas orgánicas se secaron con MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el producto del título crudo.

1H RMN (400Mhz, DMSO-d6) δ 12,0 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,4 (5H, m), 5,5 (2H, s), 3,4 (2H, s a), 2,6 (2H, t), 2,2 (2H, t), 1,55 (4H, m)

Paso 3: 4-(6-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanamido)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo Se disolvieron ácido 6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanoico (100 mg, 0,366 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (81 mg, 0,402 mmol), HATU (278 mg, 0,732 mmol) y trietilamina (153 µl, 1,098 mmol) en DMF (1.220 µl) para dar una solución anaranjada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h y después se concentró a presión reducida para producir una suspensión. Esta se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas orgánicas se separaron y se lavaron con agua, después se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título.

LC-MS: TR 1,24 minutos; MS m/z 456 [M+H]+; 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-(6-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)hexanamido)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo Se disolvió 4-(6-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanamido)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (187 mg, 0,410 mmol) en etanol (10 ml) para dar una solución amarilla. Después la solución se sometió a hidrogenación de flujo continuo utilizando un aparato de hidrogenación H-cube, a 70 °C y 30 bar de presión de hidrógeno durante 2 horas. La solución resultante se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título.

LC-MS: TR 0,96 minutos; MS m/z 366,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 5: N-(Piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanamida 4-(6-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)hexanamido)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (135 mg, 0,369 mmol) en 1,4 dioxano (1,2 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,8 ml, 7,39 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La concentración produjo el compuesto del título como una sal de clorhidrato.

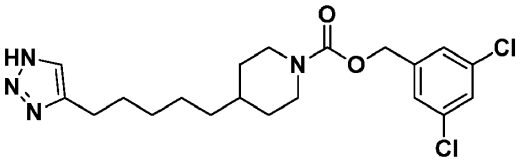
LC-MS: TR 0,3 minutos; MS m/z 265 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 6: 4-(6-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)hexanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo N-(Piperidin-4-il)-6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanamida (135 mg, 0,509 mmol) en DCM (50 ml) se trató con carbonoclorhidato de 3,5-diclorobencilo (134 mg, 0,560 mmol) e hidróxido de sodio 2 M (25 ml, 50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Las capas orgánicas se separaron, se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por LC preparativa dirigida por masas para dar el compuesto del título, después de la concentración de las fracciones del producto.

LC-MS: TR 1,24 minutos; MS m/z 468,2 [M+H] +; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 68:

4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butan-1-ol Referencia: Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Alkynoic Acids in Aqueous Media: A "Click Side Reaction"Thomas L. Mindt* y Roger Schibli; J. Org. Chem. 2007, 72, 10.247-10.250. A 5-hexin-1-ol (1,474 g, 15,02 mmol) en t-BuOH (150 ml) y agua (150 ml) se le agregó bencil azida (2 g, 15,02

mmol) y acetato de cobre (II) (0,273 g, 1,502 mmol). Se formó una solución de color verde/azul. Se agregó L-ascorbato de sodio (0,595 g, 3,00 mmol) y la suspensión blanca resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La solución azul se concentró a presión reducida y después se trató con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

LCMS:TR = 0,89 minutos; MS m/z 233,2 [M+2H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 2: 4-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanal A 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butan-1-ol (paso 1) (500 mg, 2,162 mmol) en DCM (20 ml) se le agregó periodinano de Dess-Martin (917 mg, 2,162 mmol). La solución resultante de color azul pálido/verde se agitó a temperatura ambiente después de lo cual la reacción se detuvo con solución de NaOH 2 N (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón;

LCMS: TR = 0,79 minutos; MS m/z 230,1 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: (E)-4-(5-(1-Bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo A ((1-(tert-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)trifenilfosfonio (preparado de acuerdo con el documento US6100279, pdf página 12. Ejemplo de referencia 1A, paso C) (830 mg, 1,413 mmol) en THF (10 ml) se le agregó gota a gota n-butillitio 1,6 M en hexanos (1,766 mL, 2,83 mmol) a -78 °C. La solución anaranjada resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se volvió a enfriar hasta -78 °C y se trató con 4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanal (paso 2) (324 mg, 1,413 mmol) en THF (5 ml). La solución amarilla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y después se detuvo con solución de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se cargó en un cartucho de sílice de 24 g en DCM (10 ml) y se eluyó con 0-100% de EtOAc/iso-hexanos. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite;

LCMS: TR = 1,54 minutos; MS m/z 412,3 [M+2H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo Se disolvió (E)-4-(5-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)pent-1-en-1-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso 3) (380 mg, 0,926 mmol) en EtOH (18,5 ml) y se hidrogenó mediante flujo en el H-Cube® (reactor de hidrogenación de flujo continuo) utilizando 10% de Pd sobre carbón a 30 bar y 70 °C durante 2 h. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una goma;

LCMS: TR = 1,37 minutos; MS m/z 323,6 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 5: 4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidina A 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (paso 4) (300 mg, 0,930 mmol) en EtOAc (7 ml) se le agregó HCl 4 N en dioxano (7 ml, 28,0 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;

LCMS:TR = 0,50 minutos; MS m/z 223,5 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

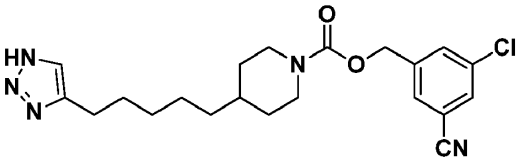
Paso 6: 4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Una mezcla que contenía 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidina (paso 5) (81 mg, 0,364 mmol), hidróxido de sodio (911 µl, 1,822 mmol) y carbonoclorhidato de 3,5 diclorobencilo (87 mg, 0,364 mmol) en DCM (1.214 µl) se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, y se pasó a través de una columna de separación de fases. La porción orgánica se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco. El sólido se cargó seco en sílice y se eluyó con 0-10% de MeOH en DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título;

LCMS:TR = 1,61 minutos; MS m/z 425,3/427,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

1H RMN (400Hz, MeOD) δ 7,6 (1H, s a), 7,4 (1H, s), 7,3 (1H, s), 5,1 (2H, s), 4,1 (2H, d), 3,4 (2H, d), 2,8 (1H, m), 2,7 (2H, t), 1,7 (4H, m), 1,5 (1H,m) 1,4 (3H, m), 1,2 (2H,m) 1,35 (1H, m), 1,2 (2H, m),

Ejemplo de referencia 69:

4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentil)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo



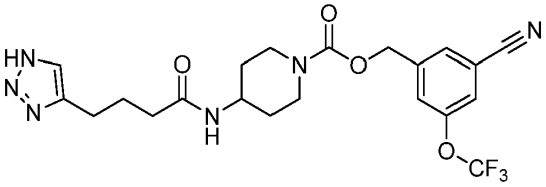
El compuesto del título se preparó partir de 4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidina (Ejemplo de referencia 68, paso 5) y carbonoclorhidato de 3-cloro-5-cianobencilo (Ejemplo de referencia 36, paso 4) por un método análogo al ejemplo de referencia 68;

LCMS:TR = 1,32 minutos; MS m/z 416,2/418,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

1H RMN (400Hz, MeOD) δ 7,8 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,7 (1H, s), 7,55 (1H, s), 5,1 (2H, s), 4,1 (2H, d), 3,4 (2H, d), 2,8 (1H, m), 2,7 (2H, t), 1,7 (4H, m), 1,5 (1H,m) 1,4 (3H, m), 1,2 (2H,m) 1,35 (1H, m), 1,2 (2H, m),

Ejemplo 70:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo



Paso 1: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometoxi)bencilo Una solución en agitación de (3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol comercialmente disponible (JRD Fluorochem) (3 g, 11,07 mmol) en DMF a temperatura ambiente (10 mL) se trató con CDI (1,795 g, 11,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 20 horas. Se agregó piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo (2,217 g, 11,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 7 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La porción orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una purificación por cromatografía en sílice eluyendo con 0-50% de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto del título;

LC-MS: TR 1,63 minutos; MS m/z 399,4 [M-BOC+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 2: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometoxi)bencilo (paso 1) (1 g, 2,011 mmol), cianuro de zinc (0,118 g, 1,005 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,093 g, 0,080 mmol) en DMF (12 ml), bajo nitrógeno, se calentaron a 150 °C durante 10 minutos usando radiación de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (1 x 50 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con 0-50% de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: TR 1,45 minutos; MS m/z 344,1 [M-BOC+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo Se suspendió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo (paso 3) (200 mg, 0,527 mmol) en DCM (10 ml) y se le agregaron unas pocas gotas de MeOH para ayudar a la solubilidad. Se agregó resina de carbonato macroporosa (Biotage) (527 mg, 1,580 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La resina se separó por filtración y se lavó con DCM. El licor madre se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite;

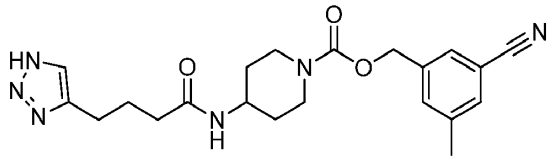
LC-MS: TR 0,76 minutos; MS m/z 343,7 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 5: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo El compuesto del título se preparó a partir de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo (paso 4) y cloruro de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoílo por un método análogo al ejemplo de referencia 63, paso 4;

LC-MS: TR 1,13 minutos; MS m/z 481,6 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03.

Ejemplo de referencia 71:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo



Paso 1: (3-Bromo-5-metilfenil)metanol El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-bromo-5-metilbenzoico por un método análogo al ejemplo de referencia 62, paso 2;

TLC: 50% de EtOAc/hexanos Rf 0,73.

Paso 2: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-metilbencilo El compuesto del título se preparó a partir de (3-bromo-5-metilfenil)metanol (paso 1) y piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo por un método análogo al ejemplo de referencia 62, paso 3;

LC-MS: TR 1,56 minutos; MS m/z 329,5 [M-BOC+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo 4-((tert-Butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-metilbencilo (paso 2) (250 mg, 0,585 mmol), cianuro de zinc (34,3 mg, 0,293 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27,0 mg, 0,023 mmol) se disolvieron/suspendieron en DMF (2 ml) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 min usando radiación de microondas. Se agregaron otra porción de cianuro de zinc (20 mg) y $Pd(PPh_3)_4$ (10 mg) y se continuó calentando a 150 °C durante 10 min usando radiación de microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (1 x 10 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en una columna de sílice de 4 g, eluyendo con 0-50% de EtOAc/iso-hexano proporcionó el compuesto del título;

LC-MS: TR 1,38 minutos; MS m/z 274,3 [M-BOC+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo El compuesto del título se preparó a partir de 4-((tert-butoxicarbonil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo (paso 3) por un método análogo al ejemplo de referencia 62, paso 4 y se aisló como una sal de clorhidrato;

LC-MS: TR 0,67 minutos; MS m/z 274,2; [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 5: 4-Aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo Se suspendió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo (paso 4) (158 mg, 0,510 mmol) en DCM (10 ml) y se agregaron un par de gotas de MeOH para ayudar a la solubilidad. Se agregó resina de carbonato macroporosa (Biotage) (510 mg, 1,530 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La resina se separó por filtración y se lavó con DCM. El licor madre se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite;

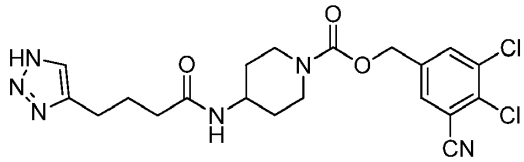
LC-MS: TR 0,69 minutos; MS m/z 274,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 6: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo El compuesto del título se preparó a partir de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo (paso 5) y cloruro de 4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoílo por un método análogo al ejemplo de referencia 63, paso 4;

LC-MS: TR 1,01 minutos; MS m/z 411,7 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 72:

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,4-dicloro-5-cianobencilo



Paso 1: Ácido 3-bromo-4,5-diclorobenzoico Una solución en agitación de 3-bromo-4,5-diclorobenzoato de metilo comercialmente disponible (Fluorochem) (1 g, 3,52 mmol) en THF (12 mL)/agua (4,00 mL) se trató con $LiOH.H_2O$ (0,325 g, 7,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc

(50 ml) y agua (50 ml) y la porción acuosa se acidificó hasta pH 4 con HCl 1 M. La porción acuosa se extrajo en EtOAc (50 ml) y el extracto orgánico se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco;

LC-MS: TR 1,41 minutos; MS m/z 266,9, 268,9, 270,9 [M-H]+; Método 2 min pH bajo v 03

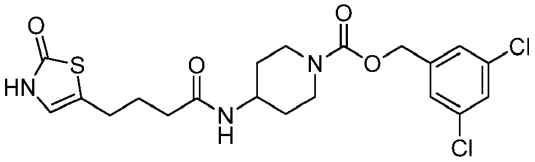
Pasos 2-7: 4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,4-dicloro-5-cianobencilo

El compuesto del título se preparó por un método análogo al ejemplo de referencia 71 (pasos 1-6) reemplazando ácido 3-bromo-5-metilbenzoico (paso 1) con ácido 3-bromo-4,5-diclorobenzoico;

LC-MS: TR 1,13 minutos; MS m/z 465,2, 467,1, 468,1 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 73:

4-(4-(2-Oxo-2,3-dihidrotiazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butanoato de tert-butilo Referencia: J. Org. Chem, 2009, 74, 3.626-3.631

Se cargaron DPPE (1,2-bis(difenilfosfino)etano) (0,084 g, 0,211 mmol) y cloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) (0,071 g, 0,105 mmol) en un matraz y el matraz se selló. El matraz se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Se agregó DCM (30 mL) y la solución se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. Se agregó but-3-enoato de tert-butilo (1,140 mL, 7,03 mmol) seguido de pinacolborano (1,531 mL, 10,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a 0 °C y después se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se agregó agua (20 mL) y la mezcla se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (50 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna utilizando una columna Redisep de gel de sílice de 40 g y eluyendo con EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro;

^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 2,24 (2H, t), 1,72 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,25 (12H,s), 0,82 (2H, t)

Paso 2: (4-(tert-Butoxi)-4-oxobutil)trifluoroborato Referencia: J. Org. Chem, 2009, 74, 3.626-3.631

Una solución de hidrógeno fluoruro de potasio (1,357 mL, 6,11 mmol) se agregó a una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)butanoato de tert-butilo (paso 1) (550 mg, 1,527 mmol) en MeOH (18 mL) a 0 °C. Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó en alto vacío toda la noche. El sólido blanco resultante se trituró con hexano y se secó en alto vacío toda la noche. El sólido se trituró con acetona caliente (3 x 10 mL). Los lavados combinados se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco;

^{1}H RMN (400Mhz, D_6-DMSO) δ 2,11 (2H, t), 1,49-1,39 (11H, m), 0,00 (2H, m)

Paso 3: 4-(2-metoxitiazol-5-il)butanoato de tert-butilo Referencia: J. Org. chem. 2009, 74, 3.626-3.631

Se cargaron (4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)trifluoroborato (paso 2) (103 mg, 0,412 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,926 mg, 4,12 µmol), RuPhos (2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo) (3,68 mg, 8,25 µmol), carbonato de potasio (171 mg, 1,237 mmol) y 5-bromo-2-metoxitiazol (80 mg, 0,412 mmol) en un matraz y el matraz se selló. El matraz se evacuó y se rellenó tres veces con nitrógeno. Se agregaron tolueno desgasificado (2 mL) y agua desgasificada (0,2 mL) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C toda la noche.

La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se filtró a través de una almohadilla de sílice, lavando bien con acetato de etilo (50 mL). El filtrado combinado y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir una goma. La purificación por cromatografía en columna utilizando una columna Redisep de gel de sílice de 12 g y eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo;

LC MS: TR 1,37 minuto; MS m/z 258,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: Ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-il)butanoico Se agregó HCl 4 M en dioxano (0,5 mL, 2,000 mmol) a una solución de 4-(2-metoxitiazol-5-il)butanoato de tert-butilo (paso 3) (20 mg, 0,078 mmol) en dioxano (0,5 mL) a 0 °C. Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con tolueno (20 mL) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como una goma amarilla;

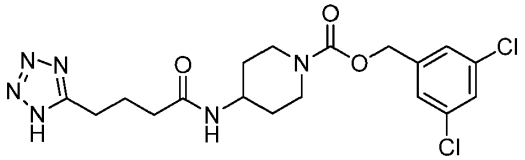
LC MS: TR 0,61 minuto; MS m/z 188,0 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03.

Paso 5: 4-(4-(2-Oxo-2,3-dihidrotiazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-il)butanoico (paso 4) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo 17, paso 2) por un método análogo al ejemplo 66, paso 3;

LC MS: TR 1,26 minuto; MS m/z 472,3, 474,3, 476,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 74:

4-(4-(1H-Tetrazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



Paso 1: N-(4-Metoxibencil)pent-4-enamida Se agregó T3P® (12,89 mL, 21,87 mmol) a una solución de 4-metoxibencilamina (2,86 mL, 21,87 mmol), ácido pent-4-enoico (2,455 mL, 24,06 mmol) y TEA (12,19 mL, 87 mmol) en acetato de etilo (60 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 h. Se agregó solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se separaron las capas y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 2 M (50 mL), bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite claro;

LC MS: TR 0,99 minuto; MS m/z 220,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 2: N-(4-Metoxibencil)pent-4-enotioamida Se agregó P_2S_5 (2,027 g, 9,12 mmol) a una solución de N-(4-metoxibencil)pent-4-enamida (paso 1) (2 g, 9,12 mmol) en TBME (100 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregó otra porción de P_2S_5 (1 g, 4,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla resultante se filtró a través de Celite® (material del filtro) y la almohadilla de filtración se lavó con TBME (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para producir un aceite. La purificación del aceite por cromatografía en columna utilizando una columna Redisep de gel de sílice de 80 g y eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetato de etilo en iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro.

^{1}H RMN (400Mhz, d_6-DMSO) δ 10,34 (1H, s), 7,24 (2H, d), 6,91 (2H, d), 5,80 (1H, s), 5,05 (1H, d), 4,98 (1H, d), 4,69 (2H, d), 3,75 (3H, s), 2,67 (2H, t), 2,44 (2H, m)

Paso 3: 5-(But-3-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol Se agregó azodicarboxilato de di-tert-butilo (1.027 mg, 4,46 mmol) a una mezcla de N-(4-metoxibencil)pent-4-enotioamida (paso 2) (700 mg, 2,97 mmol), $TMSN_3$ (trimetilsilil azida) (0,592 mL, 4,46 mmol) y SMOPEX-301™ (fibras de polipropileno funcionalizado con trifenilfosfina) (4.462 mg, 4,46 mmol) en THF (20 mL), y la mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se lavó con THF (3 x 50 mL). El filtrado y los lavados combinados se concentraron cuidadosamente a presión reducida para proporcionar una goma. La purificación por cromatografía en columna utilizando una columna Redisep de gel de sílice de 80 g y eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetato de etilo en iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo;

LC MS: TR 1,11 minuto; MS m/z 245,1 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)butan-1-ol Referencia: Synlett (13), 1.845-1.848, 2011

Se agregó gota a gota 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,5 M en THF, 6,54 ml, 3,27 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 5-(but-3-en-1-il)-1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol (paso 3) (266 mg, 1,09 mmol) en THF (3 mL) bajo N_2. Se permitió que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se agregó gota a gota EtOH (0,191 ml, 3,27 mmol) seguido de NaOH (ac.) 4 M (0,478 ml, 1,912 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se le agregó gota a gota cautelosamente H_2O_2 (solución al 30%, 0,557 ml, 5,45 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta

temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se le agregó solución saturada de cloruro de sodio (20 mL) y la mezcla se extrajo con éter (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (20 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir una goma. La purificación por cromatografía en sílice (columna Silica Redisep de 12 g) eluyendo con EtOAc en iso-hexano proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro;

^{1}H RMN (400Mhz, $CDCl_3$) δ 7,18 (2H, d), 6,91 (2H, d), 3,82 (3H, s), 3,64 (2H, t), 2,80 (2H, t), 1,87 (2H, m), 1,61 (2H, m)

Paso 5: Ácido 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)butanoico Referencia: Synlett (13), 1.845-1.848, 2011

Se agregó NaOCl (520 µL, 0,839 mmol) cuidadosamente a una mezcla que contenía 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)butan-1-ol (paso 4) (110 mg, 0,419 mmol), KBr (10,00 mg, 0,084 mmol), TEMPO ((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxidanilo) (13,10 mg, 0,084 mmol) y $NaHCO_3$ (ac.) sat. (840 µL, 0,419 mmol) en acetonitrilo (840 µL) y agua (2 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título como una goma clara que se usó sin purificación adicional

LC MS: TR 0,89 minuto; MS m/z 275,4 [M-H]-; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 6: 4-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)butanoico (paso 5) y 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (Ejemplo 17, paso 2) por un método análogo al ejemplo 66, paso 3;

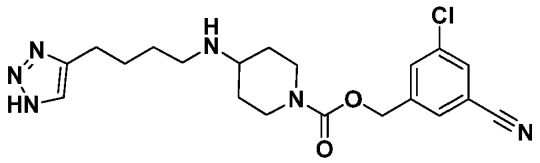
LC MS:TR 1,47 minuto; MS m/z 561,5, 563,5, 565,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03.

Paso 7: 4-(4-(1H-Tetrazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo Se agregó nitrato cérico amónico (195 mg, 0,356 mmol) a una solución de 4-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-tetrazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (paso 6) (50 mg, 0,089 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (500 µL) y agua (50 µL), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se acidificó con solución de HCl 0.1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa eluyendo con 30-70% de MeCN (0,1% de ácido fórmico) en agua (0,1% de ácido fórmico) proporcionó fracciones del producto que se combinaron y se concentraron a presión reducida. La goma resultante se hizo azeótropa con MeCN (x 2) y se trituró con éter para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco;

LC MS: TR 1,18 minuto; MS m/z 441,4, 443,4, 445,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Ejemplo de referencia 75:

4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo



Paso 1: 1-(Azidometil)-4-metoxibenceno Referencia: PCT Int. Appl., 2011053542, Schlegel, Kelly-Ann et al.

A cloruro de 4-metoxibencilo comercialmente disponible (8,52 mL, 62,8 mmol) en DMF (40 ml) se le agregó azida de sodio (4,08 g, 62,8 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla resultante se diluyó con éter (400 mL) y se lavó con agua (2 x 200 mL) y solución saturada de cloruro de sodio (20 ml). La porción orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró con cuidado (baño de agua temperatura 20 °C) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro;

Paso 2: 4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butan-1-ol Referencia: J. Org. Chem. 2007, 72, 10.247-10.250. Thomas L. Mindt* y Roger Schibli

A 5-hexinol (1,203 g, 12,26 mmol) en t-BuOH (120 ml) y agua (150 ml) se le agregaron 1-(azidometil)-4-metoxibenceno (paso 1) (2 g, 12,26 mmol) y acetato de cobre (II) (0,223 g, 1,226 mmol). Se formó una solución de color verde/azul. Se agregó L-ascorbato de sodio (0,486 g, 2,451 mmol) y la suspensión blanca resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 3 h. Se formó una solución de color verde/azul que se concentró hasta la mitad de su volumen. Se agregó NaCl y el precipitado resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró con iso-hexanos, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color habano;

LCMS: TR = 0,90 minutos; MS m/z 262,5 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 3: 4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanal

A 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butan-1-ol (paso 2) (1 g, 3,83 mmol) en DCM (40 ml) se le agregó periodinano de Dess-Martin (1,623 g, 3,83 mmol). La solución resultante de color azul pálido/verde se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se detuvo con solución de NaOH 1 N (40 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco;

LCMS: TR = 0,84 minutos; MS m/z 260,2 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 4: 4-((4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo A sal de HCl de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo (Ejemplo de referencia 64, paso 3) (329 mg, 0,995 mmol) en EtOAc se le agregó solución de $NaHCO_3$. La porción orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida para dar la base de amina libre como un sólido cristalino blanco. A esto se le agregó 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butanal (paso 3) (258 mg, 0,995 mmol) en DCM (10 ml) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (422 mg, 1,990 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h después de lo cual la reacción se detuvo con sol. de NaOH 2 N (20 ml). La porción acuosa se separó y se extrajo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo crudo. El residuo se aplicó a un cartucho de sílice de 20 g en DCM y se eluyó con 0-10% de MeOH en DCM (diluido de 10% de MeOH/DCM que contenía 1% de amoníaco 880 acuoso). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una goma;

LCMS: TR = 0,92 minutos; MS m/z 537,3 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Paso 5: 4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo El compuesto del título se preparó a partir de 4-((4-(1-(4-metoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo (paso 4) análogamente al ejemplo de referencia 74, paso 7. El residuo se disolvió en MeOH y se cargó seco en sílice eluyendo con 0-20% de MeOH que contenía 1% de NH_3 880 acuoso/DCM. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (3 ml) y se trató con HCl 2 N en éter (1 ml). La mezcla se calentó con una pistola de calor y después se le agregó éter hasta que la solución se volvió turbia. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se formó una goma. Se agregó MeOH (5 ml) seguido de acetato de etilo (50 ml). La suspensión blanca resultante se concentró a presión reducida y la trituración del residuo con EtOAc proporcionó un sólido. El sólido blancuzco se secó al vacío durante 2 h a 45 °C, seguido de 2 h a 100 °C al vacío, para proporcionar el compuesto del título como una sal de clorhidrato;

LCMS: TR = 0,78 minutos; MS m/z 417,4 [M+H]+; Método 2 min pH bajo v 03

Datos biológicos:

Los compuestos de la invención son adecuados como inhibidores de ATX y se pueden probar en los ensayos siguientes.

Reactivos - LPC (oleoilo (18:1)) se adquirió de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL) y se solubilizó en metanol hasta 20 mM. Amplex Red se obtuvo de Invitrogen Life Technologies (Paisley, Reino Unido) y se disolvió en DMSO hasta 10 mM. La colina oxidasa y la peroxidasa de rábano (HRP) se obtuvieron de Sigma Aldrich (Dorset, Reino Unido) y se disolvieron en HBSS hasta 20 U/ml y 200 U/ml, respectivamente. Todos los reactivos se almacenaron a -20 °C en alícuotas de un solo uso. Todas las mediciones experimentales se realizaron en tampón del ensayo preparado inmediatamente antes de usar (HBSS, 0,01% de BSA esencialmente exento de ácido graso).

Proteína - ATX recombinante humana se preparó en Novartis (Basel, CH) en una preparación de células (HEK) de riñón embrionario humano, y se almacenó en alícuotas de un solo uso de soluciones madre de 26 mg/ml (26 µM) almacenadas a -80 °C.

Método - Todas las mediciones experimentales se realizaron en placas de poliestireno negras de 384 pocillos (bajo volumen, fondo redondo, Corning (3676)). Se utilizó un PerkinElmer EnVision (Intensidad de Fluorescencia/Monocromador de Absorbancia) o un lector de placas Tecan Infinite serie 200 PRO para detectar cambios en la intensidad de la fluorescencia.

Evaluación de la inhibición de ATX - Se determinó la actividad de ATX mediante la medición de la colina liberada en reacciones que contenían ATX (10 nM), colina oxidasa (0,1 U/ml), HRP (100 U/ml), amplex red (50 µM) y LPC 18:1 (10 µM). Los compuestos de la invención se prepararon como 10 diluciones en serie a partir de 1 µM, por duplicado, y se preincubaron con ATX a 37 °C durante 20 minutos antes de la adición de los reactivos restantes. La colina liberada se midió a partir de los cambios en la intensidad de la fluorescencia (λex 530 nm, λem 590 nm) del producto resurofina a 37 °C cada 2 minutos durante un período de 40 minutos. La actividad de ATX se midió como la pendiente de la porción lineal de la curva de progreso, generalmente entre 14 y 24 minutos.

Análisis de los datos - Los datos de la pendiente se exportaron a Graphpad prism (software Graphpad, San Diego, CA) donde los datos se ajustaron a la ecuación 1.

Ecuación 1:

Y = parte inferior + (parte superior - parte inferior)/(1+10^((Log CI50-X)*factor de pendiente))

Los valores de CI_{50} se determinaron a partir de la concentración de compuesto que redujo la actividad total en 50% y representa la media de n ≥ 2.

Tabla 1: La tabla siguiente proporciona los valores de CI_{50} para los compuestos ejemplificados (en los ejemplos y los ejemplos de referencia) según se midieron en el ensayo anterior

Tabla 1

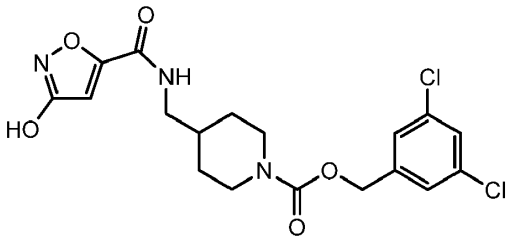
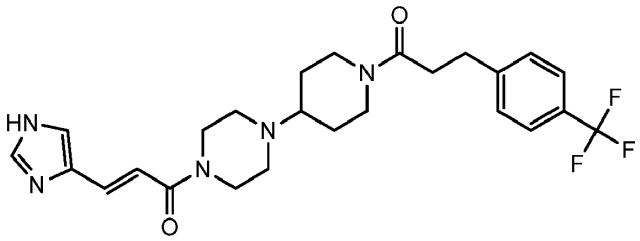
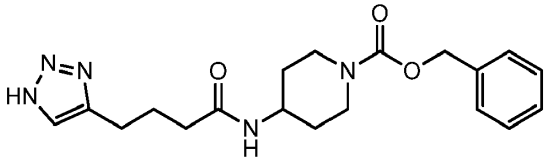
Ejemplo Nº	Compuesto	CI_{50} (µM)
Ejemplo de referencia 1	4-(2-(3-hidroxi-N-metilisoxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,644
Ejemplo de referencia 2	4-(2-((2-metoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)(metil)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,248
Ejemplo de referencia 3	4-(2-((2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,445
Ejemplo de referencia 4	4-(2-((2-hidroxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,728
Ejemplo de referencia 5	4-((3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,313
Ejemplo de referencia 6	4-(2-(N-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)acetamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,062
Ejemplo de referencia 7	4-(2-(2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)acetamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,028
Ejemplo de referencia 8	4-(2-(N,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,36
Ejemplo de referencia 9	(E)-4-(3-(1H-imidazol-4-il)acrilamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,109
Ejemplo de referencia 10	ácido 6-((1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-6-oxohexanoico;	0,543
Ejemplo de referencia 11	2-(2-((2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,051
Ejemplo de referencia 12	2-(2-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,52
Ejemplo de referencia 13	2-(2-(N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,828
Ejemplo de referencia 14	2-(2-((2-etoxi-3,4-dioxociclobut-1-en-1-il)(metil)amino)etil)morfolina-4-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,54
Ejemplo de referencia 15	4-(2-(N-metil-2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,029
Ejemplo de referencia 16	4-(2-(2H-tetrazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5 diclorobencilo;	0,596

17	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,002
Ejemplo de referencia 18	4-(N-metil-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,094
19	4-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,003
20	4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,004
Ejemplo de referencia 21	4-(2-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,106
Ejemplo de referencia 22	4-(2-(3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,586
Ejemplo de referencia 23	4-(3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,396
Ejemplo de referencia 24	4-(2-(N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,624
Ejemplo de referencia 25	4-(2-(5-hidroxi-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,52
Ejemplo de referencia 26	4-(3-(N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,156
Ejemplo de referencia 27	4-(2-(2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,375
Ejemplo de referencia 28	4-(2-(N-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,786
Ejemplo de referencia 29	4-(2-(N-metil-2H-tetrazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,541
Ejemplo de referencia 30	(E)-N-(2-(1-(3-(3,5-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida;	0,274
Ejemplo de referencia 31	(E)-N-(2-(1-(3-(3,5-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamida;	0,387
Ejemplo de referencia 32	4-(2-(N-metil-2-oxo-2,3-dihidrooxazol-5-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,068
Ejemplo de referencia Ejemplo de referencia 33	4-((3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,131
Ejemplo de referencia 34	4-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)propil)piperazina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,282
Ejemplo de referencia 35	4-(2-(N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,175
Ejemplo de referencia 36	4-(2-(N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etil)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;	1,0
Ejemplo de referencia 37	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-fluorobencilo;	0,055
Ejemplo de referencia 38	(E)-N-(1-(3-(3,5-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;	0,021
Ejemplo de referencia 39	(E)-N-(1-(3-(2,4-diclorofenil)acriloil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;	0,077
Ejemplo de referencia 40	ácido 8-((1-(((3,5-diclorobencil)oxi)carbonil)piperidin-4-il)amino)-8-oxooctanoico;	0,135
41	4-((4-(1H-1,2,3-triazol-5-il)butanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,018

Ejemplo de referencia 42	N-(1-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;	0,119
Ejemplo de referencia 43	N-(1-(3-(2,4-diclorofenil)propanoil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;	0,113
Ejemplo de referencia 44	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;	0,008
Ejemplo de referencia 45	3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,555
Ejemplo de referencia 46	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)azepan-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,731
Ejemplo de referencia 47	(8-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo;	3,161
Ejemplo de referencia 48	(1-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanoil)azepan-4-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo;	0,791
Ejemplo de referencia 49	3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,048
Ejemplo de referencia 49a:	(*S*)- o (*R*)-3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	> 1
Ejemplo de referencia 49b	(*S*)- o (R)-3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)pirrolidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,263
Ejemplo de referencia 50	3-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)azetidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,012
Ejemplo de referencia 51	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-dimetilbencilo;	0,006
Ejemplo de referencia 52	(1-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanoil)piperidin-4-il)carbamato de 3,5-diclorobencilo;	0,042
Ejemplo de referencia 53	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 4-(trifluorometil)bencilo;	0,04
Ejemplo de referencia 54	4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(1-(3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoil)piperidin-4-il)butanamida;	0,087
Ejemplo de referencia 55	N-(1-(2-(3,5-diclorofenoxi)acetil)piperidin-4-il)-4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamida;	0,154
Ejemplo de referencia 56	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-metilbencilo;	0,01
57	4-((3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,017
Ejemplo de referencia 58	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 2,4-diclorobencilo;	0,206
Ejemplo de referencia 59	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorofenetilo;	0,024
Ejemplo de referencia 60	4-(3-(((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)-3-oxopropil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,007
Ejemplo de referencia 61	4-(2-((2-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,015
Ejemplo de referencia 62	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-metil-5-(trifluorometil)bencilo;	0,005
Ejemplo de referencia 63	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-bromo-5-(trifluorometil)bencilo;	0,003
Ejemplo de referencia 64	4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;	0,008
Ejemplo de referencia 65	4-(3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;	0,026

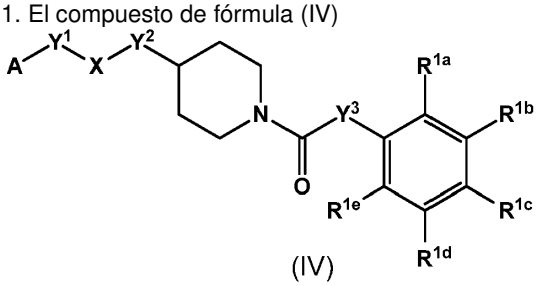
66	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo;	0,004
Ejemplo de referencia 67	4-(6-(1H-1,2,3-triazol-4-il)hexanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,004
Ejemplo de referencia 68	4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,318
Ejemplo de referencia 69	4-(5-(1H-1,2,3-triazol-4-il)pentil)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;	0,069
70	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo;	0,005
Ejemplo de referencia 71	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-metilbencilo;	0,013
Ejemplo de referencia 72	4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,4-dicloro-5-cianobencilo;	0,007
Ejemplo de referencia 73	4-(4-(2-oxo-2,3-dihidrotiazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,002
Ejemplo de referencia 74	4-(4-(1H-tetrazol-5-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;	0,021
Ejemplo de referencia 75	4-((4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butil)amino)piperidina-1-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;	0,029

Los tres compuestos de referencia siguientes se probaron en el mismo ensayo pero quedaron fuera del alcance de la presente invención.

Compuesto de referencia	CI_{50} (μM)
	> 1
	> 5,5
	1,386

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de fórmula (IV)

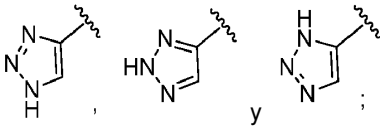


(IV)

,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde

A se elige entre



Y^1 es $-(CH_2)_m-$;

X se elige entre -C(=O)-NH-;

Y^2 es $-(CH_2)_n-$;

m se elige entre 2, 3 y 4, y n se elige entre 0 y 1;

Y^3 es $-O-(CH_2)-$,

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se definen de acuerdo con

(a) R^{1b} y R^{1d} son cloro y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H; o

(b) R^{1b} es CN; R^{1d} es CF_3 u OCF_3; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde m es 3 o 4, y n es 0; y

(b) R^{1b} es CN; R^{1d} es CF_3; y R^{1a}, R^{1c} y R^{1e} son H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, elegido entre

4-(3-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)propanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo,

4-(5-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)pentanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo,

4-((4-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)butanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo,

4-((3-(1H-1,2,3-Triazol-5-il)propanamido)metil)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo,

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo,

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo,

y

4-(4-(1H-1,2,3-Triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometoxi)bencilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3,5-diclorobencilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 4-(4-(1H-1,2,3-triazol-4-il)butanamido)piperidina-1-carboxilato de 3-ciano-5-(trifluorometil)bencilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está en forma inhalable.

7. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un soporte farmacéuticamente aceptable.

8. Una combinación farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más coagentes terapéuticamente activos.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en medicina.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección elegida entre fibrosis, prurito, cirrosis, cáncer, diabetes, enfermedades renales, dolor, asma y EPOC.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad o afección es prurito.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad o afección es fibrosis pulmonar idiopática.