

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 268**

51 Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 295/033 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/US2013/064524**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14059265**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13846057 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2906221**

54 Título: **Derivados de urea y amida de aminoalquilpiperazinas y uso de los mismos**

30 Prioridad:

11.10.2012 US 201261712333 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2019

73 Titular/es:

**SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE (100.0%)
Office of Commercialization, And, Intellectual
Property, 2000 9th Avenue South, P.O. Box 55305
Birmingham, Alabama 35205-5305, US**

72 Inventor/es:

ANANTHAN, SUBRAMANIAM

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 734 268 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de urea y amida de aminoalquilpiperazinas y uso de los mismos

5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a determinadas amidas y ureas derivadas de aminobutilpiperazinas. Los compuestos de la presente divulgación son ligandos antagonistas agonistas parciales que prefieren el receptor de dopamina D3. Los compuestos de la presente divulgación son útiles como agentes de tratamiento para trastornos del sistema nervioso central (SNC) y otros trastornos neurológicos en los que los receptores de dopamina D3 desempeñan un papel modulador o patológico y donde la modulación de la transducción de señales de dopamina es beneficiosa. Más particularmente, los compuestos de la presente divulgación son útiles para tratar esquizofrenia; depresiones; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, disquinesias, abuso de sustancias y recaída en el abuso de sustancias y adicción a sustancias tales como cocaína, metanfetamina, nicotina y alcohol; glaucoma; trastornos cognitivos; síndrome de las piernas inquietas; trastornos por déficit de atención con hiperactividad; hiperprolactinemia; autismo; alteraciones motoras tales como acatisia, rigor, distonías, así como diversos trastornos del tracto urinario.

20 Antecedentes

La dopamina (DA) es un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC). Las alteraciones en la señalización dopaminérgica han estado implicada en varios trastornos neuroconductuales, tales como esquizofrenia, manía, depresión, enfermedad de Parkinson, trastornos de movimiento e hiperactividad y abuso de sustancias. Las acciones de la DA están mediadas por cinco subtipos principales de receptores, D1-D5. Estos receptores son siete receptores acoplados a la proteína G transmembrana y se han clasificado ampliamente en receptores similares a D1 (D1 y D5) que se acoplan positivamente a la adenilil ciclasa y a los receptores similares a D2 (D2, D3 y D4) que se acoplan de forma negativa a la adenilil ciclasa. Entre los receptores de DA, los ligandos que interactúan preferentemente con el subtipo D3 han atraído una atención considerable como diana de desarrollo de fármacos en los últimos años (Hackling, A. E. et al. *ChemBioChem*. 2002, 3, 946-961; Joyce, J. N. et al. *Drug Discov. Today* 2005, 10, 917-925; Heidbreder, C. A. et al. *Brain Res. Rev.* 2005, 49, 77-105; Newman, A. H. et al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 3663-3679; Micheli, F. et al. *Recent Patents CNS Drug Discov.* 2006, 1, 271-288; Sokoloff, P. et al. *CNS. Neurol. Disord.* 2006, 5, 25-43; Boeckler, F. et al. *Biochim. Biophys. Acta* 2007, 1768, 871-887; Zhang, A. et al. *Chem. Rev.* 2007, 107, 274-302; Heidbreder, C. *CNS Neurol. Disord.* 2008, 7, 410-421; Heidbreder, C. A. y Newman, A. H. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010, 1187, 4-34; Löber, S. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011, 32, 148-157; Micheli, F. *ChemMedChem*. 2011, 6, 1152-1162). En contraste con los receptores D2 que se expresan predominantemente en los ganglios basales, los receptores D3 se encuentran principalmente en el sistema mesolímbico que controla los procesos emocionales y cognitivos. Los receptores D3 están elevados en las regiones mesolímbicas de los pacientes esquizofrénicos. Por lo tanto, se espera que la inhibición de los sitios de unión a D3 atenúe los síntomas positivos asociados con la esquizofrenia sin causar efectos secundarios extrapiramidales asociados con los antagonistas clásicos de D2. Además, se ha demostrado que los antagonistas de D3 mejoran la liberación de acetilcolina en la corteza frontal mediada por el receptor D3 y, por lo tanto, se espera que tengan un efecto beneficioso sobre la atención y la memoria, mejorando de este modo los síntomas negativos de la esquizofrenia (Lacroix, L. P. et al. *Neuropsychopharmacol.* 2003, 28, 839-849). Recientes estudios preclínicos con antagonistas selectivos de D3 o que prefieren D3 han confirmado la eficacia de los ligandos D3 como activos en modelos de propiedades antipsicóticas (Millan, M. J. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 324, 1212-1226; Millan, M. J. et al. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010, 13, 1035-1051; Agai-Csongor, E. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5340-5344 y 2012, 22, 3437-3440).

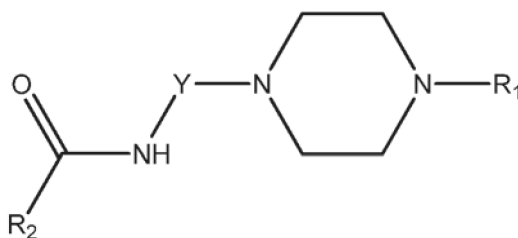
Los estudios en modelos animales han demostrado que la activación del receptor D3 está involucrada en los efectos de refuerzo y la autoadministración de cocaína. La exposición a largo plazo a la cocaína da como resultado una regulación positiva de los receptores D3 como se demostró en estudios post mortem de muertes por sobredosis de cocaína, y los estudios de PET han mostrado una regulación positiva de D3R respecto a D2R en politoxicómanos con metanfetamina. Estas observaciones sugirieron que el antagonismo de D3R puede ser una estrategia eficaz en la farmacoterapia de la adicción. De hecho, la creciente evidencia preclínica con varios ligandos antagonistas o agonistas parciales selectivos de D3R ha confirmado que estos ligandos de D3R pueden suprimir de manera eficaz la motivación para autoadministrarse fármacos y prevenir el deseo y la recaída en el consumo de fármacos inducidos por señal y asociados al fármaco. Recientemente, los antagonistas selectivos de D3, tales como GSK598809 y GSK618334, se han investigado en ensayos clínicos de Fase 1 para su desarrollo como fármacos para el tratamiento de la dependencia de sustancias y el alcoholismo (Löber, S. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2011, 32, 148-157; Newman, A. H. et al. *Biochem. Pharmacol.* 2012, 84, 882-890).

El desarrollo de ligandos del receptor D3 de dopamina con selectividad respecto al receptor D2 ha sido un desafío considerable debido al alto grado de homología estructural entre estos dos receptores. Existe una similitud de secuencia del 90 % entre estos dos receptores en sus regiones transmembrana predichas (Sibley, D. R. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992, 13, 61-69). El sitio de unión al ligando ortostérico en estos dos receptores es muy similar entre sí con solo dos diferencias de aminoácidos en los 21 residuos que forman la fisura del sitio de unión. Estudios recientes con estructura cristalina de rayos X del receptor D3 y con modelos de complejos receptor-ligando D3 y D2 indican que

la selectividad de algunos de los ligandos de D3 descritos puede atribuirse a la interacción diferencial de los grupos terminales aromáticos, anclados al resto de unión ortostérico, en el bolsillo de unión accesorio ubicado en la interfaz de TM1,2,3,7 y los bucles extracelulares (EL1 y EL2) de los receptores D3 y D2 (Chien, E. Y. T. et al. Science 2010, 330, 1091-1095; Banala, A. K. et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 3581-3594; Newman, A. H. et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 6689-6699). Las arilpiperazinas o heteroarilpiperazinas ancladas a grupos terminales heteroaromáticos se han descrito previamente como ligandos del receptor de dopamina en publicaciones y patentes (Revisiones: Hackling, A. E. et al. ChemBioChem. 2002, 3, 946-961; Newman, A. H. et al. J. Md. Chem. 2005, 48, 3663-3679; Micheli, F. et al. Recent Patents CNS Drug Discov. 2006, 1, 271-288; Boeckler, F. et al. Biochim. Biophys. Acta 2007, 1768, 871-887; Zhang, A. et al. Chem. Rev. 2007, 107, 274-302; Heidebreder, C. A. y Newman, A. H. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2010, 1187, 4-34; Löber, S. et al. Trends Pharmacol. Sci. 2011, 32, 148-157; Micheli, F. ChemMedChem. 2011, 6, 1152-1162. Geneste, H. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 490-494, 658-662 y 1934-1937. WO 2003028728, DE 10311065, DE 19735410, WO 2005056546, WO 2006015737, WO 2006015842, US 2008051409). El análisis de la relación estructura-actividad (SAR) en la selectividad de unión y la actividad funcional de dichos ligandos indica que estos perfiles están influidos tanto por el resto de piperazina que se une al sitio de unión ortostérico, como por el grupo terminal aromático que ocupa el bolsillo de unión accesorio. Por tanto, la predicción del perfil de afinidad y selectividad de los ligandos que poseen, por ejemplo, un grupo de cabeza de piperazina unido a un grupo de cola aromático sigue siendo difícil y no es evidente.

Sumario de la divulgación

Se han descubierto nuevos compuestos, de acuerdo con la presente divulgación, que muestran selectividad de unión al receptor D3 respecto al receptor D2 y actividad funcional antagonista o agonista parcial en los receptores D3 y D2. La presente divulgación se refiere a la síntesis y los perfiles farmacológicos de los nuevos compuestos selectivos de D3. Los compuestos de la presente divulgación están representados por la siguiente fórmula (I)



Fórmula I

En la que:

Y es una cadena de hidrocarburo no ramificada, saturada o insaturada con 2-5 átomos de carbono

R₁ = arilo

R₂ = NR₃R₄ en el que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo o

R₂ = ciclohexilo 4-sustituido, piperidin-4-ilo 1-sustituido o imidazo(1,2-a)azin-2-ilo cuando Y es como se definió anteriormente y R₁ es un heterociclo distinto de benzotiofeno,

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos.

La presente divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos divulgados anteriormente de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar a un paciente que padece una afección que puede ser tratada con un antagonista o agonista parcial de los receptores D2 y D3 de dopamina, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos divulgados anteriormente de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar a un paciente que padece esquizofrenia, depresiones, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, disquinesias, abuso de sustancias y recaída en el abuso de sustancias y adicción a sustancias tales como cocaína, metanfetamina, nicotina y alcohol, glaucoma, trastornos cognitivos, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por déficit de atención con hiperactividad, hiperprolactinemia, autismo, alteraciones motoras tales como acatisia, rigor, distonías, así como diversos trastornos del tracto urinario, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos uno de

los compuestos divulgados anteriormente de fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar aquellos compuestos de fórmula I que son ureas haciendo reaccionar una 4-aminobutylpiperazina con carbonildiimidazol y una amina secundaria.

Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar aquellos compuestos de fórmula I que son amidas acoplando una 4-aminobutylpiperazina con un ácido. Aún otros objetos y ventajas de la presente divulgación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada, en la que se muestran y describen solo las realizaciones preferidas, simplemente a modo de ilustración del mejor modo. Como se comprenderá, la divulgación es capaz de otras y diferentes realizaciones, y sus diversos detalles son capaces de modificaciones en diversos aspectos obvios, sin apartarse de la divulgación. Por consiguiente, la descripción debe considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que ilustra el efecto de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación sobre la autoadministración intravenosa de cocaína según el programa de refuerzo de PR, y como se muestra, la administración aguda del compuesto de acuerdo con la presente divulgación tiene un efecto significativo sobre el porcentaje de referencia FR, $p < 0,05$.

La figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación sobre la autoadministración intravenosa de cocaína según el programa de refuerzo de PR, y como se muestra, la administración aguda del compuesto de acuerdo con la presente divulgación tiene un efecto relacionado con la dosis sobre el porcentaje inicial BP, $p < 0,05$.

La figura 3 es un gráfico que ilustra el efecto de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación sobre la autoadministración de alimentos según el programa de refuerzo de PR, y como se muestra, la administración del compuesto de acuerdo con la presente divulgación no tiene ningún efecto sobre el porcentaje inicial BP.

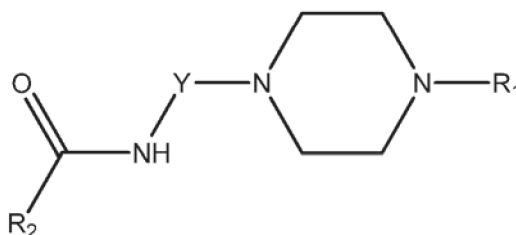
La figura 4 es un gráfico que ilustra el efecto de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación sobre la actividad locomotora espontánea, y como se muestra, la administración aguda del compuesto de acuerdo con la presente divulgación no tiene ningún efecto significativo sobre la actividad locomotora.

La figura 5 es un gráfico que ilustra el efecto de un compuesto de acuerdo con la presente divulgación sobre la actividad locomotora inducida por cocaína, y como se muestra, la administración aguda del compuesto de acuerdo con la presente divulgación tiene un efecto significativo sobre la actividad locomotora inducida por cocaína, $p < 0,05$.

La figura 6 es un gráfico que ilustra la presión media ($\pm$ SEM) en las palancas activa e inactiva durante la prueba de restablecimiento inducido por señal de 60 minutos, y como se muestra, la administración del compuesto de acuerdo con la presente divulgación reduce el restablecimiento inducido por señal de la búsqueda de cocaína.

MEJORES Y DIVERSOS MODOS PARA LLEVAR A CABO LA DIVULGACIÓN

Los compuestos de la presente divulgación están representados por la siguiente fórmula (I).



Fórmula I

En la que:

Y es una cadena de hidrocarburo no ramificada, saturada o insaturada con 2-5 átomos de carbono

R_1 = arilo

R_2 = NR_3R_4 en el que R_3 y R_4 forman juntos un heterociclo o

R_2 = ciclohexilo 4-sustituido, piperidin-4-ilo 1-sustituido o imidazo(1,2-a)azin-2-ilo cuando Y es como se definió anteriormente y R_1 es un heterociclo distinto de benzotiofeno,

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos.

En una realización preferida de la invención,

$Y = (CH_2)_n$ en la que $n = 4$ y,

R_1 en el caso de las ureas de acuerdo con la presente divulgación, es preferiblemente fenilo, 2-metoxifenilo, 2,3-diclorofenilo o heteroarilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-quinolinilo, 4-quinolinilo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo con sustituyentes heteroarilo seleccionados entre el grupo que consiste en H, hidroxilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, amino, carboxi, sulfo, sulfamoilo, alquilo

C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo, alquiltio C1-C6 sin sustituir o sustituido con hidroxilo, alquenilo C2-C6 sin

sustituir o sustituido, alquinilo C2-C6 sin sustituir o sustituido, alcoxi, arilo sin sustituir o sustituido o heteroarilo sin

sustituir o sustituido. En el caso de las amidas de acuerdo con la presente divulgación, R_1 es preferentemente

heteroarilo sin sustituir o sustituido excepto benzotiofeno.

$R_2 = NR_3R_4$ en el que NR_3R_4 es un heterociclo de nitrógeno aromático o no aromático saturado o insaturado de 3 a 8

miembros, tal como aziridina, azetidina, pirrolidina, dihidropirrol, oxazolina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolina,

tiazolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, dihidrotriazol, dihidrooxadiazol,

piperidina, bipiperidina, dihidropiridina, dihidropirimidina, dihidropirazina, hexahidropirimidina, oxazina, morfolina,

tiamorfolina, piperazina, azepano, azepina, azocina, diazepano, indol, dihidroindol, indolina, benzoimidazol,

benzotriazol, indazol, carbazol, carbolina, dihidrocarbolina, tetrahidrocarbolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina,

dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, isoindolina, hexahidroisoindolina, octahidroisoindol, azaespiroononano,

azaespirodecano, diazaespiroononano, espirociclopentaindolina, benzoazepina, benzoxazolina, benzoxazina,

dihydrobenzoxazina, dihidrotiazina, dihidrotriazolopirazina, tetrahidrotriazolopirazina, diazabicycloheptano,

triazaspirodecano, tetrahidrobenzofuropiridina, tetrahidrobenzotienopiridina, nortropano, hexahidrobenzoquinolina,

octahidrobenzoquinolina, octahidropirazinoindol, hexahidropirazinoquinolina, tetrahidrotiadiazina, diazabicycloheptano,

diazabicyclooctano y tetrahidrometanobenzazepina. Estos anillos heterocíclicos que contienen N pueden contener

sustituyentes o grupos adicionales tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquenilo, alcoxi,

hidroxilo, hidroxilo protegido, alcanóilo, carboxi, alcocarbonilo y carbamoilo. También pueden tener uno o más oxo,

tioxo, imino, metileno o átomos adicionales tales como O, N, S, P, Se y Te, y ser parte de un sistema fusionado bicíclico

o policíclico saturado o insaturado.

En otra realización preferida de la invención, Y es como se ha definido anteriormente, R_1 es como se ha definido anteriormente distinto de benzotiofeno, y R_2 = ciclohexilo 4-sustituido, piperidin-4-ilo 1-sustituido o imidazo(1,2-a)azin-2-ilo que posee grupos alquilo, arilo o heteroarilo como sustituyentes. Los ejemplos de imidazoquinas incluyen imidazopiridina, imidazopirimidina, imidazopirazina, imidazopiridazina e imidazotriazina.

A continuación se presentan definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva, salvo que se limiten de otro modo en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromático monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la parte del anillo, tales como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido. Algunas sustituciones típicas para el grupo arilo incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido con halógeno, nitro, ciano, halógeno, arilo, ariloxi, alcocarbonilo, hidroxi, hidroxilo protegido, alcanóilo, sulfamoilo, alquiltio, alquilsulfonilo, hidroxisulfonilo, amino que puede tener grupos tales como grupos alquilo, alcanóilo, cicloalquilo, arilo y aroilo, morfolinilcarbonilalquenilo, morfolinilcarbonilalquilo, pirrolilo, prazolilo, dihidropirazolilo, imiazolilo, triazolilo, piridilo, pirrolidinilo que puede tener grupos oxo, morfolinilo, tiomorfolinilo, amidino, guanidino o grupos heterocíclicos.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados no sustituidos de cadena lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a 6 átomos de carbono e incluso más típicamente de 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo y propilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen isopropilo y t-butilo.

El grupo alcoxi contiene típicamente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alcoxi adecuados típicamente contienen 1-6 átomos de carbono e incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo no sustituidos de cadena lineal o ramificada que tienen típicamente de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "aralquilo" o alquilarilo se refiere a un grupo arilo unido directamente a través de un grupo alquilo, tal como bencilo o fenetilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburos cíclicos que contienen típicamente 3-9 átomos de carbono, con ejemplos típicos siendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo cíclico sustituido con alquilo en el que el hidrocarburo cíclico contiene típicamente 3-6 átomos de carbono, siendo un ejemplo típico ciclopropilalquilo.

El término "heterociclo", se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, saturado o insaturado, opcionalmente

sustituido, por ejemplo, que es un sistema de anillo monocíclico de 3 a 7 miembros, de 7 a 11 miembros, o de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo y al menos un átomo de carbono en el anillo. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre también pueden estar

Los ejemplos de grupos N-heterociclo incluyen piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo e imidazolidinilo, 1,2,3 triazol y 1,2,4 triazol. Los ejemplos de grupos O-heterocíclicos son furanilo y piranilo. Los ejemplos de grupos S-heterocíclicos son tiopirano y tiofeno. Los ejemplos de grupos heterocíclicos que contienen tanto N como O son morfolinilo, oxazol e isooxazol. Los ejemplos de grupos heterocíclicos que contienen tanto N como S son tiomorfolina, tiazol e isotiazol.

Los ejemplos de grupos halo son Cl, F, Br e I. Un ejemplo de un grupo haloalquilo es trifluorometilo.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los compuestos de esta descripción forman sales de adición de ácido con una amplia variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan a menudo en química farmacéutica. Dichas sales también son parte de la presente divulgación. Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico y similares. También pueden usarse sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alquónicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por tanto, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftalen-2-benzoato, bromuro, isobutirato, fenilbutirato, β -hidroxibutirato, butina-1,4-dioato, hexina-1,4-dioato, caprato, caprilato, cloruro, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, nitrato, oxalato, ftalato, tereftalato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, sulfato, bisulfato, piro-sulfato, sulfito, bisulfito, sulfonato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, metanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, p-toleunosulfonato, xilenosulfonato, tartarato, y similares.

Las formas deuteradas contienen hidrógeno pesado que incluye deuterio y/o tritio.

Se entiende que los compuestos de la presente divulgación se refieren a todos los isómeros ópticos e estereoisómeros en los diversos átomos posibles de la molécula, a menos que se especifique otra cosa. "Solvatos" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un soluto e incluye hidratos. Los solvatos son usualmente aductos sólidos cristalinos que contienen moléculas de disolvente dentro de la estructura cristalina, en proporciones estequiométricas o no estequiométricas.

Algunos compuestos específicos de acuerdo con la presente divulgación son los siguientes:

4-fenil-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida
 4-fenil-N-(4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (Inv.)
 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (Inv.)
 N-(4-(4-(6-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (Inv.)
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
 4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (Inv.)
 N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-clorofenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-clorofenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciano-4-fenilpiperidina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2,3-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(*m*-tolil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida

- N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2,3-dimetilfenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-
 5 carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-
 carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida
 10 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(pirazin-2-il)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(quinolin-4-il)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida
 15 4-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida
 4-benzoil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida (Inv.)
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)isoindolina-2-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-metoxiisoindolina-2-carboxamida (Inv.)
 20 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-
 carboxamida (Inv.)
 4-([1,1'-bifenil]-2-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-
 carboxamida
 25 4-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-
 carboxamida
 4-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-
 carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida
 30 N-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (Inv.)
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-idroxi-4-fenilpiperidina-1-carboxamida
 4-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenoxipiperidina-1-carboxamida
 35 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)piperidina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
 il)piperidina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-ciano-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-
 40 2(5H)-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
 carboxamida (Inv.)
 N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida
 45 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(o-tolil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-
 carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)piperazina-
 50 1-carboxamida
 4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-
 il)butil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazina-1-
 carboxamida
 55 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-etilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida
 2-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropilpiperazina-1-
 carboxamida
 60 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(ciclopropilmetil)piperazina-1-
 carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)indolina-1-carboxamida
 65 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-cianobencil)piperazina-1-carboxamida
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazina-1-

	carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-cinamilpiperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-[1,4'-bipiperidina-1'-carboxamida
5	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2,6-di- <i>terc</i> -butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida
10	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropil-2-fenilpiperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenil-1,4-diazepano-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilazepano-1-carboxamida
	4-fenil-N-(4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida
15	4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxamida
20	N-(4-(4-(6-(<i>terc</i> -butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-7(8H)-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida (Inv.)
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
25	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
30	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
	N-(4-(4-(6-(<i>terc</i> -butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
35	N-(4-(4-(6-(<i>terc</i> -butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
	N-(4-(4-(6-(<i>terc</i> -butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
	N-(4-(4-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
40	N-(4-(4-(6-(<i>terc</i> -butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
	4-fenil-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida
	4-fenil-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida
45	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-oxo-4-fenilpiperazina-1-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilciclohexanocarboxamida (Inv.)
	4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexanocarboxamida (Inv.)
	N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilciclohexanocarboxamida
	4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexanocarboxamida
50	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-fenilpiperidina-4-carboxamida
	1-bencil-N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-4-carboxamida
55	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (Inv.)
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida
60	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida
	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida
	N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
	N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida
65	N-(4-(4-(2-(<i>terc</i> -butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(2,6-di-*tert*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(6-(*tert*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

3-bromo-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

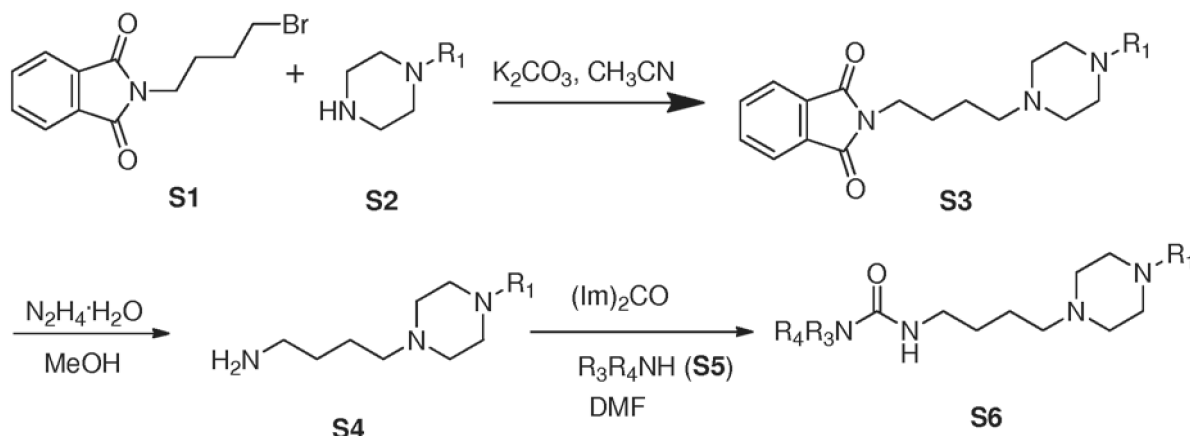
3-cloro-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida

así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos y solvatos de los mismos.

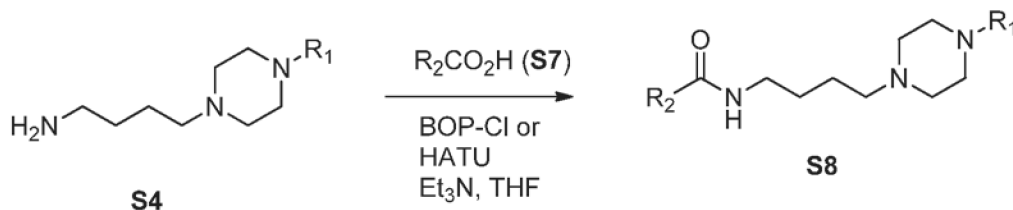
Los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar a partir de materiales de partida adecuados mediante los métodos genéricos mostrados en el esquema 1 para las ureas y el esquema 2 para las amidas. La preparación de las ureas implica la síntesis de 4-aminobutilpiperazinas apropiadas (S4) y su reacción con carbonildiimidazol y una amina secundaria apropiada (S5). Las piperazinas necesarias y las aminas secundarias están disponibles en el mercado o pueden prepararse a través de métodos sintéticos notificados en la bibliografía.

Esquema 1. Síntesis de Ureas



Las amidas se sintetizan a partir de las 4-aminobutilpiperazinas (S4) por acoplamiento con los ácidos apropiados. Los ácidos necesarios (S7) están disponibles en el mercado o pueden prepararse a través de métodos sintéticos notificados en la bibliografía.

Esquema 2. Síntesis de amidas



Los siguientes ejemplos no limitantes se presentan para ilustrar adicionalmente la presente divulgación. Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos con un aparato de punto de fusión Mel-Temp y no están corregidos. Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un espectrómetro Nicolet 300NB que funcionaba a 300,635 MHz. Los cambios químicos se expresan en partes por millón con referencia a tetrametilsilano. Las asignaciones espectrales fueron apoyadas por desacoplamiento de protones. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro de masas Varian MAT 311A de doble enfoque en el modo de bombardeo rápido de átomos (FAB) o en un Bruker BIOTOF II en el modo de ionización por electropulverización (ESI). La cromatografía en capa fina (TLC) se

realizó en placas de gel de sílice GF de 0,25 mm de Analtech. La cromatografía ultrarrápida en columna se realizó con gel de sílice 60 de E. Merck (malla 230-400). Los rendimientos son de compuestos purificados y no fueron optimizados. Sobre la base de RMN y análisis de combustión, todos los compuestos finales fueron > 95 % puros.

5 Ejemplo 1

4-fenil-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (1). Una solución de 4-(4-fenilpiperazin-1-il)butan-1-amina (0,234 g, 1,0 mmol) y carbonildiimidazol (CDI) (0,162 g, 1,0 mmol) en THF (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución se le añadió 1-fenilpiperazina (0,162 g, 1,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice usando CHCl₃-MeOH (9:1) como eluyente para obtener 0,182 g (43 %) del producto deseado. pf 138-140 °C. TLC *R_f* 0,32 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,41-1,48 (m, 4H), 2,28-2,34 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 4H), 3,02-3,13 (m, 10H), 3,41-3,44 (m, 4H), 6,56 (t, 1H), 7,71-7,82 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 4H), 7,16-7,26 (m, 4H); ESI MS *m/z* 522 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₃₅N₅O) Calcd: C, 71,23; H, 8,37; N, 16,61; Observado: C, 71,30; H, 8,28; N, 16,55.

20 Ejemplo 2

4-fenil-N-(4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (2). Preparada a partir de 4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 33 %. pf 129-132 °C. TLC *R_f* 0,33 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,44 (t, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,40-2,50 (m, 4H), 3,04-3,09 (m, 6H), 3,20 (t, 4H), 3,43 (t, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,66-6,82 (m, 1H) 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,38-7,43 (m, 1H); ESI MS *m/z* 490 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₃₄F₃N₅O·0,25H₂O) Calcd: C, 63,21, H, 7,04; N, 14,17. Observado: C, 63,28; H, 6,69; N, 14,09.

Ejemplo 3

30 N-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (3). Una solución de carbonildiimidazol (CDI) (0,98 g, 3,0 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de 4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butan-1-amina (0,486 g, 3,0 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se añadió 1-fenilpiperazina (0,486 g, 3,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El líquido viscoso amarillo pálido así obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice usando EtOAc-MeOH (10:1) como eluyente para obtener 0,25 g (17 %) del producto deseado como un sólido incoloro. pf 142-144 °C. RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,53-1,66 (m, 4H), 2,39-2,49 (t, *J* = 7,36 Hz, 2H), 2,64 (sa, 4H), 3,07 (sa, 4H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,26-3,38 (m, 2H), 3,48-3,59 (t, *J* = 5,06 Hz, 4H), 4,66 (t, *J* = 5,08 Hz, 1H), 6,85-7,00 (m, 4H), 7,12-7,21 (m, 2H), 7,24-7,33 (m, 2H); ESI MS *m/z* 490 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₃₃Cl₂N₅O) Calcd: C, 61,22; H, 6,78; N, 14,28. Observado: C, 60,95; H, 6,68; N, 14,26.

Ejemplo 4

45 N-(4-(4-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (4). Preparada a partir de 3-(4-(4-aminobutil)piperazin-1-il)-5-(trifluorometil)benzonitrilo, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 29 %. pf 136-138 °C. TLC *R_f* 0,25 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,44-1,46 (m, 4H), 2,34 (sa, 2H), 2,49-2,52 (m, 4H), 3,07 (t, 6H), 3,32 (s, 4H), 3,43 (t, 4H), 6,58 (t, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 9,0, 8,6 Hz, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,6 (s, 1H); ESI MS *m/z* 515 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₃₃F₃N₆O·H₂O) Calcd: C, 60,89; H, 6,24; N, 15,80. Observado: C, 60,92; H, 6,23; N, 16,14.

Ejemplo 5

55 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (Inv.) (5). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 113-115 °C. TLC *R_f* 0,23 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,25 (s, 9H), 1,40-1,48 (sa, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,28-2,34 (sa, 2H), 2,44-2,51 (m, 4H), 3,02-3,1 (m, 6H), 3,41-3,44 (m, 4H), 3,56 (t, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,94 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,22 (t, 2H); ESI MS *m/z* 494 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₄₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 67,51; H, 8,80; N, 19,68. Observado: C, 67,44; H, 8,64; N, 19,62.

Ejemplo 6

65 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (Inv.) (6). Preparada a partir de 4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 26 %. pf 140-142 °C. TLC *R_f* 0,33 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,22

(s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,29 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,39 (t, 4H), 3,02-3,09 (m, 6H), 3,42 (t, 4H), 3,57 (t, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 2H); ESI MS m/z 494 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₄₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 67,51; H, 8,80; N, 19,68. Observado: C, 67,49; H, 8,64; N, 19,46.

5 Ejemplo 7

10 N-(4-(4-(6-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (7). Preparada a partir de 4-(4-(6-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 36 %. pf 120-122 °C. TLC R_f 0,58 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,44 (sa, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,41 (t, 4H), 3,03-3,09 (m, 6H), 3,42 (t, 4H), 3,63 (sa, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), ESI MS m/z 506 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₃₄F₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 58,87; H, 6,82; N, 19,22. Observado: C, 58,83; H, 6,66; N, 18,92.

Ejemplo 8

15 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (Inv.) (8). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 56 %. pf 120-122 °C. TLC R_f 0,45 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 3,04-3,09 (m, 6H), 3,43 (t, 4H), 3,70 (sa, 4H), 6,56 (t, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H); ESI MS m/z 548 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₄₀F₃N₇O) Calcd: C, 61,41; H, 7,30; N, 17,92. Observado: C, 61,44; H, 7,21; N, 17,86.

Ejemplo 9

25 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (9). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 32 %. pf 138-140 °C. TLC R_f 0,32 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,83-0,88 (m, 2H), 0,91-0,99 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,31 (sa, 2H), 2,40 (sa, 4H), 3,02-3,10 (m, 6H), 3,42 (t, 4H), 3,56 (sa, 4H), 6,48 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,94 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 7,19-7,22 (m, 2H); ESI MS m/z 520 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₅N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 68,15; H, 8,77; N, 18,54. Observado: C, 68,30; H, 8,64; N, 18,66.

Ejemplo 10

35 N-(4-(4-(2,6-di-*tert*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (10). Preparada a partir de 4-(4-(2,6-di-*tert*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 144-146 °C. TLC R_f 0,27 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,24 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,3 (sa, 2H), 2,40 (t, 4H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,07 (t, 4H), 3,42 (t, 4H), 3,58 (t, 4H), 6,44 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 8,7, 8,2 Hz, 2H), 7,18-7,22 (m, 2H); ESI MS m/z 536 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₉N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 68,92; H, 9,24; N, 18,15. Observado: C, 68,85; H, 9,11; N, 18,11.

Ejemplo 11

45 4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (Inv.) (11). Preparada a partir de 4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 145-146 °C. TLC R_f 0,56 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,47 (t, 4H), 2,40 (t, 2H), 2,65 (sa, 4H), 3,08 (t, 6H), 3,17 (sa, 4H), 3,43 (t, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,92-6,97 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H); ESI MS m/z 473 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₆N₆O·H₂O) Calcd: C, 68,54; H, 7,81; N, 17,12. Observado: C, 68,37; H, 7,66; N, 17,08.

Ejemplo 12

55 N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (12). Preparada a partir de 4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 24 %. pf 119-121 °C. TLC R_f 0,67 (CHCl₃-MeOH, 85:15); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,46 (t, 4H), 2,39 (t, 2H), 2,64 (t, 4H), 3,07 (t, 6H), 3,17 (t, 4H), 3,43 (t, 4H), 6,58 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,91-7,01 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H); ESI MS m/z 546 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₅ClN₆O·0,25H₂O) Calcd: C, 65,74; H, 6,99; N, 16,43. Observado: C, 65,59; H, 6,73; N, 16,38.

60 Ejemplo 13

65 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (13). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 25 %. pf 141-142 °C. TLC R_f 0,50 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,36 (s, 9H), 1,46 (sa, 4H), 2,38 (sa, 2H), 2,54 (t, 4H), 3,07 (t, 6H), 3,43 (t, 4H), 3,70 (t, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H); ESI MS m/z 530 (MH)⁺. Anal.

(C₃₁H₄₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 69,68; H, 8,20; N, 18,38. Observado: C, 69,52; H, 7,93; N, 18,31.

Ejemplo 14

- 5 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-clorofenil)piperazina-1-carboxamida (14). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(2-clorofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 79-82 °C. TLC *R_f* 0,67 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,42 (t, 4H), 2,91 (t, 4H), 3,05-3,07 (ca, 2H), 3,43-3,44 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,54 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,0, 7,8 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 582 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₉ClF₃N₇O) Calcd: C, 57,77; H, 6,75; N, 16,84. Observado: C, 57,57; H, 6,68; N, 16,84.

Ejemplo 15

- 15 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-clorofenil)piperazina-1-carboxamida (15). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(3-clorofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 25 %. pf 117-119 °C. TLC *R_f* 0,50 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,04-3,08 (m, 2H), 3,12 (t, 4H), 3,41 (t, 4H), 3,70 (sa, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,77 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 6,97 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H); ESI MS *m/z* 582 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₉ClF₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 57,33; H, 6,79; N, 16,71. Observado: C, 57,38; H, 6,69; N, 16,86.

Ejemplo 16

- 25 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-carboxamida (16). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-(4-clorofenil)piperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 58 %. pf 90-94 °C. TLC *R_f* 0,37 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,30 (s, 9H), 1,42-1,52 (m, 4H), 1,68-1,74 (m, 4H), 2,62-2,76 (m, 3H), 3,02-3,11 (m, 6H), 3,42-3,34 (m, 4H), 4,02 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 4,46-4,80 (sa, 2H), 6,58 (t, 1H), 7,21-7,37 (m, 5H); ESI MS *m/z* 581 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₀ClF₃N₆O) Calcd: C, 59,94; H, 6,94; N, 14,62. Observado: C, 59,52; H, 6,74; N, 14,52.

Ejemplo 17

- 35 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciano-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (17). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 39 %. pf 130-132 °C. TLC *R_f* 0,34 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,11-2,14 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,43 (t, 4H), 2,92-3,07 (m, 4H), 3,70 (sa, 4H), 4,14-4,29 (m, 2H), 6,62 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,34-7,39 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,51-7,55 (m, 2H); ESI MS *m/z* 572 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₀F₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 62,54; H, 7,09; N, 17,02. Observado: C, 62,47; H, 6,82; N, 16,94.

Ejemplo 18

- 45 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2,3-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida (18). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(2,3-diclorofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 38 %. pf 162-164 °C. TLC *R_f* 0,67 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,42 (t, 4H), 2,92 (t, 4H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,45 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,55 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10-7,18 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H); ESI MS *m/z* 616 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₈Cl₂F₃N₇O) Calcd: C, 54,55; H, 6,21; N, 15,90. Observado: C, 54,36; H, 6,05; N, 15,74.

Ejemplo 19

- 55 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida (19). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(2-metoxifenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 29 %. pf 58-60 °C. TLC *R_f* 0,61 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,33 (sa, 2H), 2,44 (sa, 4H), 2,88 (t, 4H), 3,02-3,07 (m, 2H), 3,41 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 3,78 (s, 3H), 6,51 (t, 1H), 6,84-6,99 (m, 4H), 7,04 (s, 1H); ESI MS *m/z* 578 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂F₃N₇O₂·0,5H₂O) Calcd: C, 59,37; H, 7,39; N, 16,71. Observado: C, 59,48; H, 7,24; N, 16,75.

Ejemplo 20

- 65 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida (20). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(3-metoxifenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 29 %. pf 111-113 °C. TLC *R_f* 0,49 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,33 (sa, 2H), 2,43 (sa, 4H), 3,02-3,10 (m, 6H), 3,41 (t, 4H), 3,71 (s, 7H), 6,37 (dd, *J* = 8,0, 7,8 Hz, 1H), 6,47 (t, 1H), 6,51-6,58 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,07-7,14 (m, 1H);

ESI MS m/z 578 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂ F₃N₇O₂·0,25H₂O) Calcd: C, 59,82; H, 7,36; N, 16,84. Observado: C, 59,76; H, 7,26; N, 16,96.

Ejemplo 21

5 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-metoxifenil)piperazina-1-carboxamida (21). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(4-metoxifenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 29 %. pf 54-56 °C. TLC *R_f* 0,67 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,43 (sa, 4H), 2,94 (t, 3H), 3,02-3,07 (m, 3H), 3,42 (t, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,71 (sa, 4H), 6,54 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10-7,3 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 7,5 Hz, 1H); ESI MS m/z 578 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂ F₃N₇O₂) Calcd: C, 60,30; H, 7,33; N, 16,97. Observado: C, 60,50; H, 7,23; N, 16,74.

Ejemplo 22

15 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(*m*-tolil)piperazina-1-carboxamida (22). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(*m*-tolil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 33 %. pf 122-124 °C. TLC *R_f* 0,33 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (t, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,05 (t, 6H), 3,42 (t, 4H), 3,70 (s, 4H), 6,56 (t, 1H), 6,61-6,63 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H); ESI MS m/z 562 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂F₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 61,52; H, 7,57; N, 17,37. Observado: C, 61,60; H, 7,58; N, 17,34.

Ejemplo 23

25 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida (23). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(*p*-tolil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 35 %. pf 116-118 °C. TLC *R_f* 0,60 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,31 (sa, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,00 (t, 4H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,41 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,54 (t, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 3H); ESI MS m/z 562 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂ F₃N₇O) Calcd: C, 62,01; H, 7,54; N, 17,46. Observado: C, 61,78; H, 7,31; N, 16,42.

Ejemplo 24

35 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2,3-dimetilfenil)piperazina-1-carboxamida (24). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(2,3-dimetilfenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 35 %. pf 157-159 °C. TLC *R_f* 0,63 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,32 (sa, 2H), 2,43 (t, 4H), 2,72 (t, 4H), 3,02-3,07 (m, 2H), 3,42 (sa, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,51 (t, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 2H); ESI MS m/z 576 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₄ F₃N₇O) Calcd: C, 62,59; H, 7,70; N, 17,03. Observado: C, 62,57; H, 7,72; N, 17,90.

Ejemplo 25

45 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-cianofenil)piperazina-1-carboxamida (25). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(2-cianofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 32 %. pf 61-63 °C. TLC *R_f* 0,61 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,32 (sa, 2H), 2,43 (sa, 4H), 3,04-3,12 (m, 6H), 3,46 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,58 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,77 (dd, *J* = 7,7, 7,5 Hz, 1H); ESI MS m/z 573 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₉F₃N₈O·0,5H₂O) Calcd: C, 59,88; H, 6,93; N, 19,26. Observado: C, 60,11; H, 6,81; N, 19,35.

Ejemplo 26

55 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-cianofenil)piperazina-1-carboxamida (26). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(3-cianofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 30 %. pf 84-86 °C. TLC *R_f* 0,44 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,46 (sa, 4H), 2,35 (sa, 2H), 2,46 (sa, 4H), 3,05-3,07 (m, 2H), 3,19 (t, 4H), 3,43 (t, 4H), 3,72 (sa, 4H), 6,61 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H); ESI MS m/z 573 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₉F₃N₈O·H₂O) Calcd: C, 58,97; H, 6,97; N, 18,97. Observado: C, 58,95; H, 6,95; N, 19,05.

Ejemplo 27

65 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida (27). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 21 %. pf 51-53 °C. TLC *R_f*

0,26 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,32 (sa, 2H), 2,43 (sa, 4H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,19 (t, 4H), 3,44 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,60 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H); ESI MS *m/z* 616 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₉F₆N₇O·H₂O) Calcd: C, 55,76; H, 6,45; N, 15,70, Observado: C, 55,70; H, 6,06; N, 15,52.

Ejemplo 28

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida (28). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 34 %. pf 51-53 °C. TLC *R_f* 0,61 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,04-3,07 (m, 2H), 3,25 (t, 4H), 3,44 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,58 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 616 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₉F₆N₇O) Calcd: C, 56,58; H, 6,39; N, 15,93. Observado: C, 56,5; H, 6,30; N, 15,69.

Ejemplo 29

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-2-il)piperazina-1-carboxamida (29). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(piridin-2-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 23 %. pf 50-52 °C. TLC *R_f* 0,42 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,32 (sa, 2H), 2,43 (sa, 4H), 3,05-3,07 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 8H), 3,71 (sa, 4H), 6,55 (t, 1H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,51-7,57 (m, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H); ESI MS *m/z* 549 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₃₉F₃N₈O₂·0,5H₂O) Calcd: C, 58,15; H, 7,23; N, 20,09. Observado: C, 58,09; H, 7,12; N, 20,00.

Ejemplo 30

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida (30). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(piridin-3-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 52-55 °C. TLC *R_f* 0,25 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,15 (t, 4H), 3,45 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,59 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 5,7, 4,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H); ESI MS *m/z* 549 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₃₉F₃N₈O₂·H₂O) Calcd: C, 57,23; H, 7,29; N, 16,84. Observado: C, 57,38; H, 7,14; N, 19,94.

Ejemplo 31

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida (31). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(piridin-4-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 47-48 °C. TLC *R_f* 0,25 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,03-3,08 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 4H), 3,40-3,44 (m, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,58 (t, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 8,12 (dd, *J* = 5,1, 4,9 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 549 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₃₉F₃N₈O·H₂O) Calcd: C, 57,23; H, 7,29; N, 16,84. Observado: C, 57,38; H, 7,14; N, 19,94.

Ejemplo 32

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxamida (32). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2-(piperazin-1-il)pirimidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 26 %. pf 110-112 °C. TLC *R_f* 0,61 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,44 (t, 4H), 3,02-3,07 (m, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,68-3,71 (m, 8H), 6,52 (t, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 550 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₃₈F₃N₉O) Calcd: C, 56,82; H, 6,97; N, 22,94. Observado: C, 56,59; H, 6,99; N, 22,67.

Ejemplo 33

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(pirazin-2-il)piperazina-1-carboxamida (33). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2-(piperazin-1-il)pirazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 21 %. pf 55-58 °C. TLC *R_f* 0,29 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (t, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,04-3,07 (ca, 2H), 3,32-3,43 (m, 4H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,57 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 8,06-8,09 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 550 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₃₈F₃N₉O·0,5H₂O) Calcd: C, 55,90; H, 7,03; N, 22,56. Observado: C, 55,93; H, 6,97; N, 22,39.

Ejemplo 34

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(quinolin-4-il)piperazina-1-carboxamida (34).

Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-(piperazin-1-il)quinolina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 35 %. pf 75-77 °C. TLC *R_f* 0,30 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,47 (sa, 4H), 2,37 (sa, 2H), 2,46 (sa, 4H), 3,05-3,08 (m, 2H), 3,13 (t, 4H), 3,59 (t, 4H), 3,73 (sa, 4H), 6,62 (t, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,8, 8,2 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,8, 8,3 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 599 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₁F₃N₈O·0,5H₂O) Calcd: C, 61,27; H, 6,97; N, 18,44. Observado: C, 61,14; H, 6,62; N, 18,44.

Ejemplo 35

- 10 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida (35). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-ciclopropilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 43 %. Aceite viscoso. TLC *R_f* 0,58 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,28-0,32 (m, 2H), 0,38-0,43 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,42 (t, 4H), 1,56-1,61 (m, 1H), 2,30 (t, 2H), 2,40-2,50 (m, 8H), 2,99-3,04 (m, 2H), 3,21 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,42 (t, 1H), 7,03 (s, 1H); ESI MS *m/z* 512 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₄₀F₃N₇O) Calcd: C, 58,69; H, 7,88; N, 19,16. Observado: C, 58,47; H, 7,94; N, 18,94.

Ejemplo 36

4-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (36).

- 20 Etapa 1. Se añadió una solución de CDI (0,65 g, 4,01 mmol) en THF (5 mL) a una solución de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina (1,44 g, 4,01 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla se le añadió 1-*t*-BOC-piperazina (0,746 g, 4,01 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente y la purificación del producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando EtOAc-MeOH (10:1) dio 4-((4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)carbamoyl)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (26088, K797-148) como un líquido viscoso. Rendimiento 1,01 g (44 %). TLC *R_f* 0,60 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,43 (t, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,03 (ca, 2H), 3,26 (sa, 8H), 3,71 (sa, 4H), 6,51 (t, 1H), 7,03 (s, 1H); ESI MS *m/z* 572 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₄₄F₃N₇O₃) Calcd: C, 56,73; H, 7,76; N, 17,15. Observado: C, 56,48; H, 7,98; N, 17,14.
- 25 Etapa 2. El compuesto obtenido anteriormente (1,01 g, 1,77 mmol) se disolvió en 12 ml de TFA-CH₂Cl₂ (1:1) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando EtOAc-MeOH (90:10) como eluyente para obtener 0,56 g (67 %) de N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida. ESI MS *m/z* 472 (MH)⁺.
- 30 Etapa 3. El producto anterior (0,40, 0,84 mmol) se disolvió en metanol (6 ml) y se trató con ácido acético (0,1 ml) seguido de benzaldehído (0,82 g, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,416 g, 6,72 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada, se extrajo con CHCl₃ y los extractos se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de sílice usando EtOAc-MeOH (88:12) como eluyente para obtener el producto deseado (0,17 g, 36 %). pf 132-134 °C. TLC *R_f* 0,45 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,41 (t, 4H), 2,29 (t, 6H), 2,43 (t, 4H), 3,02 (t, 2H), 3,27 (t, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,71 (sa, 4H), 7,02 (s, 1H), 7,23-7,35 (m, 5H), 8,4-9,6 (joroba ancha, 1H); ESI MS *m/z* 562 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂F₃N₇O·5H₂O) Calcd: C, 61,03; H, 7,60; N, 17,18. Observado: C, 61,04; H, 7,46; N, 17,17.

Ejemplo 37

- 4-benzoil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (37). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-benzoilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 27 %. pf 149-150 °C. TLC *R_f* 0,44 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,43 (sa, 4H), 2,30 (sa, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,03-3,06 (m, 2H), 3,2-3,76 (joroba ancha, 12H), 6,54 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,32-7,48 (m, 5H); ESI MS *m/z* 576 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₀F₃N₇O₂·0,25H₂O) Calcd: C, 60,29; H, 7,23; N, 16,97. Observado: C, 60,47; H, 6,69; N, 16,92.

Ejemplo 38

- 60 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida (Inv.) (38). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y clorhidrato de 4-(azetidina-3-il)piridina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 30 %. pf 43-46 °C. TLC *R_f* 0,35 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,37 (sa, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 2,98-3,04 (m, 2H), 3,71 (sa, 4H), 3,74-3,81 (m, 3H), 4,16-4,22 (m, 2H), 6,38 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 4,3, 4,1 Hz, 2H), 8,52 (dd, *J* = 4,3, 4,3 Hz, 2H); ESI MS *m/z* 520 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₃₆F₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 58,09; H, 7,12; N, 18,24.

Observado: C, 58,15; H, 7,00; N, 18,05.

Ejemplo 39

- 5 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)isoindolina-2-carboxamida (39). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI e isoindolina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 47-48 °C. TLC R_f 0,25 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,48 (sa, 4H), 2,31-2,38 (m, 2H), 2,43 (t, 4H), 3,09-3,11 (m, 2H), 3,71 (sa, 4H), 4,57 (s, 4H), 6,31 (sa, 1H), 7,04 (sa, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H); ESI MS m/z 505 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₃₅F₃N₆O·5H₂O) Calcd: C, 60,80; H, 7,07; N, 16,36. Observado: C, 60,69; H, 6,89; N, 16,16.

Ejemplo 40

- 15 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-metoxiisoindolina-2-carboxamida (Inv.) (40). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 5-metoxiisoindolina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 43 %. pf 58-62 °C. TLC R_f 0,48 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,47 (sa, 4H), 2,34 (t, 2H), 2,43 (t, 4H), 3,08 (ca, 2H), 3,71 (sa, 4H), 3,74 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 6,28 (t, 1H), 6,82 (dd, J = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), ESI MS m/z 535 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₃₇F₃N₆O₂·0,25H₂O) Calcd: C, 60,15; H, 7,01; N, 15,59. Observado: C, 60,07; H, 6,75; N, 15,31.

Ejemplo 41

- 25 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida (41). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 49-51 °C. TLC R_f 0,25 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,76 (t, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,69 (sa, 4H), 4,48 (s, 2H), 6,53 (sa, 1H), 7,03 (sa, 1H), 7,10-7,18 (m, 4H); ESI MS m/z 519 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₃₇F₃N₆O·25H₂O) Calcd: C, 61,99; H, 7,22; N, 16,07. Observado: C, 61,84; H, 6,92; N, 15,99.

Ejemplo 42

- 35 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-carboxamida (Inv.) (42). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 21 %. pf 56-58 °C. TLC R_f 0,33 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,43 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,41 (t, 4H), 2,77-2,82 (m, 4H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,70 (sa, 4H), 6,51 (t, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,07-7,14 (m, 4H); ESI MS m/z 533 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₉F₃N₆O·0,25H₂O) Calcd: C, 62,61; H, 7,41; N, 15,65. Observado: C, 62,60; H, 7,21; N, 15,47.

Ejemplo 43

- 45 4-([1,1'-bifenil]-2-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (43). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-([1,1'-bifenil]-2-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 84-86 °C. TLC R_f 0,33 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,40-46 (sa, 4H), 2,38-2,43 (sa, 6H), 2,69 (t, 4H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,17 (t, 4H), 3,62-3,72 (sa, 4H), 6,42 (sa, 1H), 7,02-7,11 (m, 3H), 7,2 (dd, J = 2,0, 1,6 Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 2H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,61-7,64 (m, 2H); ESI MS m/z 624 (MH)⁺. Anal. (C₃₄H₄₄F₃N₇O·0,75H₂O) Calcd: C, 64,08; H, 7,20; N, 15,39. Observado: C, 63,94; H, 6,99; N, 15,47.

Ejemplo 44

- 55 4-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (44). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-([1,1'-bifenil]-3-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 18 %. pf 62-66 °C. TLC R_f 0,31 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44-46 (m, 4H), 2,38 (sa, 2H), 2,51-2,56 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,17 (t, 4H), 3,46 (t, 4H), 3,62-3,72 (sa, 4H), 6,62 (t, 1H), 6,96 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 2H); ESI MS m/z 624 (MH)⁺. Anal. (C₃₄H₄₄F₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 64,54; H, 7,17; N, 15,50. Observado: C, 64,14; H, 6,91; N, 15,42.

Ejemplo 45

- 65 4-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (45). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-([1,1'-bifenil]-4-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 23 %. pf 84-86 °C. TLC R_f 0,35 (CHCl₃-MeOH,

95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 9H), 1,46 (sa, 4H), 2,31-2,47 (m, 6H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,15 (t, 4H), 3,45 (t, 4H), 3,37-3,78 (sa, 4H), 6,59 (sa, 1H), 7,02-7,06 (m, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,55-7,61 (m, 4H); ESI MS m/z 624 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 64,08; H, 7,2; N, 15,39. Observado: C, 63,95; H, 6,94; N, 15,33.

5

Ejemplo 46

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida (46). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(fenilsulfonil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 40 %. pf 139-142 °C. TLC R_f 0,33 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,25 (s, 9H), 1,44 (t, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,35 (t, 4H), 2,82 (t, 4H), 2,94-2,97 (ca, 2H), 3,38 (t, 4H), 3,54 (t, 4H), 6,46 (s, 1H), 6,50 (t, 1H), 7,63-7,56 (m, 5H); ESI MS m/z 558 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_3\cdot \text{SH}_2\text{O}$)C, 58,78; H, 7,88; N, 17,03. Observado: C, 58,85; H, 7,75; N, 17,05.

10

Ejemplo 47

N-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (47). Preparada a partir de 4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-fenilpiperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 7 %. pf 152-154 °C. TLC R_f 0,26 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,36-1,81 (m, 8 H), 2,81-2,58 (m, 3H), 2,99-3,69 (m, 12H), 4,08 (d, J = 13,51 Hz, 2H), 6,65 (t, 1H), 7,73-7,43 (m, 8H); ESI MS m/z 489 (MH) $^+$. La base libre se disolvió en MeOH y se trató con cloruro de hidrógeno en éter para obtener la sal de clorhidrato. Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}\cdot \text{HClH}_2\text{O}$) Calcd: C, 57,41; H, 6,85; N, 10,30. Observado: C, 51,35; H, 6,51; N, 10,47.

20

Ejemplo 48

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (Inv.) (48). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-fenilpiperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 48 %. pf 156-158 °C. TLC R_f 0,46 (CHCl_3 -MeOH, 90:10); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,70-1,74 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 2,63-2,76 (m, 3H), 3,04-3,09 (ca, 2H), 3,71 (sa, 4H), 4,07-4,10 (m, 2H), 6,47 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,15-7,31 (m, 5H); ESI MS m/z 547 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$) Calcd: C, 63,72; H, 7,56; N, 15,36. Observado: C, 63,78; H, 7,45; N, 15,31.

25

30

Ejemplo 49

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-hidrox-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (49). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-fenilpiperidin-4-ol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 22 %. pf 73-75 °C. TLC R_f 0,23 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 9H), 1,41-1,48 (m, 4H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,02-3,13 (m, 4H), 3,71 (sa, 4H), 3,81 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 6,43 (t, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H); ESI MS m/z 563 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 61,41; H, 7,38; N, 14,82; Observado: C, 61,44; H, 7,33; N, 14,74.

35

40

Ejemplo 50

4-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-1-carboxamida (50). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-bencilpiperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 53 %. pf 74-76 °C. TLC R_f 0,60 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 0,94-1,06 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,41 (t, 4H), 1,48-1,52 (m, 1H), 1,61-1,68 (m, 1H), 2,29 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,51-2,59 (m, 4H), 3,01-3,09 (ca, 2H), 3,71 (sa, 4H), 3,89-3,92 (m, 2H), 6,37 (t, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 2H); ESI MS m/z 561 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$) Calcd: C, 64,26; H, 7,73; N, 14,99. Observado: C, 64,31; H, 7,63; N, 17,86.

45

50

Ejemplo 51

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenoxipiperidina-1-carboxamida (51). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-fenoxipiperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 32 %. pf 167-169 °C. TLC R_f 0,42 (CHCl_3 -MeOH, 92,5:7,5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 1,38-1,91 (m, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,06-3,12 (m, 10H), 4,48-4,56 (m, 1H), 6,49 (t, 1H), 6,88-6,97 (m, 3H), 7,03 (s, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H); ESI MS m/z 563 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\cdot 0,05\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 61,41; H, 7,38; N, 14,82; Observado: C, 61,21; H, 7,09; N, 14,69.

55

60

Ejemplo 52

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-1-carboxamida (52). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y

65

1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 118-120 °C. TLC R_f 0,19 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,25 (s, 9H), 1,46 (sa, 4H), 1,60-1,68 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,33 (sa, 2H), 2,67 (sa, 4H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,05-3,09 (m, 2H), 3,57 (sa, 4H), 4,1 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 4,22-4,39 (m, 1H), 6,46 (sa, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,93-7,01 (m, 3H), 7,11-7,14 (m, 1H), 10,8 (s, 1H); ESI MS *m/z* 549 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₄N₈O₂·H₂O) Calcd: C, 63,58; H, 8,18; N, 19,77. Observado: C, 63,38; H, 7,89; N, 19,65.

Ejemplo 53

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-1-carboxamida (53). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(piperidin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 26 %. pf 100-104 °C. TLC R_f 0,33 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,43 (sa, 4H), 1,62-1,68 (m, 2H), 2,10-2,24 (m, 2H), 2,33 (sa, 2H), 2,44 (sa, 4H), 2,74-2,83 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 2H), 3,71 (sa, 4H), 4,11 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 4,19-4,36 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,92-7,01 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 10,80 (s, 1H); ESI MS *m/z* 603 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₁F₃N₈O₂·0,5H₂O) Calcd: C, 58,91; H, 6,92; N, 18,32. Observado: C, 58,93; H, 6,75; N, 18,32.

Ejemplo 54

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-ciano-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (54). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-8-carbonitrilo como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 21 %. pf 100-104 °C. TLC R_f 0,47 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 9H), 1,45 (sa, 6H), 2,30 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,70 (t, 8H), 4,53 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,6, 8,5 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 11,51 (s, 1H); ESI MS *m/z* 583 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₃₇F₃N₈O·H₂O) Calcd: C, 59,99; H, 6,54; N, 18,65; Observado: C, 60,38; H, 6,31; N, 17,98.

Ejemplo 55

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (Inv.) (55). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 36 %. pf 110-112 °C. TLC R_f 0,17 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31-2,47 (m, 6H), 2,69 (t, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,60-3,76 (m, 6H), 4,54 (s, 2H), 6,69 (t, 1H), 6,92-6,98 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 10,81 (s, 1H); ESI MS *m/z* 558 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₈F₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 61,47; H, 6,94; N, 17,30. Observado: C, 61,30; H, 6,66; N, 17,14.

Ejemplo 56

N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (56). Preparada a partir de 4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 29 %. pf 238-240 °C. TLC R_f 0,49 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,23 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,29 (t, 2H), 2,38 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,65 (t, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,91-7,04 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 10,4 (s, 1H); ESI MS *m/z* 546 (MH)⁺. Anal. (C₃₂H₄₇N₇O) Calcd: C, 69,28; H, 8,72; N, 17,67. Observado: C, 69,42; H, 8,36; N, 17,63.

Ejemplo 57

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxamida (57). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(4-clorofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 38 %. pf 130-132 °C. TLC R_f 0,47 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,04-3,10 (m, 6H), 3,42 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,94-7,04 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H); ESI MS *m/z* 582 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₉ClF₃N₇O) Calcd: C, 57,77; H, 6,75; N, 16,84. Observado: C, 57,68; H, 6,46; N, 16,73.

Ejemplo 58

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(*o*-tolil)piperazina-1-carboxamida (58). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(*o*-tolil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 30 %. pf 158-159 °C. TLC R_f 0,44 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,32 (t, 2H), 2,43 (t, 4H), 2,76 (t, 4H), 3,05 (ca, 2H), 3,42 (t, 4H), 3,70 (sa, 4H), 6,54 (t, 1H), 6,94-7,03 (m, 3H), 7,11-7,18 (m, 2H), ESI MS *m/z* 562 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂F₃N₇O) Calcd: C, 62,01; H, 7,54; N, 17,46. Observado: C, 61,85; H, 7,50; N, 17,44.

Ejemplo 59

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-cianofenil)piperazina-1-carboxamida (59). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(4-cianofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 26 %. pf 67-69 °C. TLC *R_f* 0,50 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (sa, 4H), 3,06 (sa, 2H), 3,22-3,38 (m, 8H), 3,71 (sa, 4H), 6,58 (t, 1H), 6,99-7,04 (m, 3H), 7,57 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), ESI MS *m/z* 573 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₉F₃N₈O) Calcd: C, 60,82; H, 6,86; N, 19,57. Observado: C, 60,63; H, 6,63; N, 19,22.

Ejemplo 60

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxamida (60). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(3,4-diclorofenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 36 %. pf 62-64 °C. TLC *R_f* 0,26 (CHCl₃-MeOH, 92:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,32 (sa, 2H), 2,40-2,50 (sa, 4H), 3,04-3,09 (ca, 2H), 3,14 (t, 4H), 3,41 (t, 4H), 3,64-3,77 (joroba ancha, 4H), 6,60 (t, 1H), 6,94 (dd, *J* = 9,1, 9,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 616 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₈Cl₂F₃N₇O·H₂O) Calcd: C, 53,00; H, 6,35; N, 15,45. Observado: C, 52,98; H, 5,98; N, 15,46.

Ejemplo 61

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida (61). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 29 %. pf 57-59 °C. TLC *R_f* 0,23 (CHCl₃-MeOH, 92:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,32 (sa, 2H), 2,42 (sa, 4H), 3,05-3,09 (ca, 2H), 3,03-3,33 (m, 4H), 3,41-3,46 (m, 4H), 3,64-3,77 (joroba ancha, 4H), 6,61 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,61 (s, 1H); ESI MS *m/z* 641 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₃₈F₆N₈O) Calcd: C, 56,24; H, 5,98; N, 17,49. Observado: C, 55,99; H, 5,65; N, 17,53.

Ejemplo 62

4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (62). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 30 %. pf 63-65 °C. TLC *R_f* 0,45 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,29 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,06-3,09 (ca, 2H), 3,39-3,43 (m, 4H), 3,71 (sa, 8H), 6,57 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (s, 1H); ESI MS *m/z* 674 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₅F₆N₉O·0,5H₂O) Calcd: C, 54,56; H, 6,79; N, 18,46. Observado: C, 55,99; H, 5,65; N, 17,53.

Ejemplo 63

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazina-1-carboxamida (63). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(7-cloroquinolin-4-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 80-82 °C. TLC *R_f* 0,34 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,46 (sa, 4H), 2,33 (sa, 2H), 2,43 (t, 4H), 3,07-3,09 (ca, 2H), 3,13 (t, 4H), 3,57 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,62 (t, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,55 (dd, *J* = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,71 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 633 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₀F₃N₈O·0,5H₂O) Calcd: C, 57,98; H, 6,49; N, 17,45. Observado: C, 57,91; H, 6,15; N, 17,27.

Ejemplo 64

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida (64). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-metilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 29 %. pf 68-72 °C. TLC *R_f* 0,21 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,43 (t, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,23 (t, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 3,02-3,05 (ca, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,43 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), ESI MS *m/z* 486 (MH)⁺. Anal. (C₂₃H₃₈F₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 55,85; H, 7,95; N, 19,82. Observado: C, 55,79; H, 7,70; N, 19,57.

Ejemplo 65

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-etilpiperazina-1-carboxamida (65). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-etilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 38 %. Aceite viscoso. TLC *R_f* 0,34 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,99 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,43 (t, 4H), 2,27-2,35 (m, 8H), 2,42 (t, 4H), 3,01-3,05 (ca, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,43 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), ESI MS *m/z* 500 (MH)⁺. Anal. (C₂₄H₄₀F₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 57,18; H, 8,10; N, 19,45. Observado: C, 57,29; H, 8,10; N, 19,25.

Ejemplo 66

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida (66). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-isopropilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 32 %. Aceite viscoso. TLC R_f 0,33 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,94 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,28 (s, 9H), 1,42 (t, 4H), 2,23 (t, 2H), 2,34 (t, 4H), 2,42 (t, 4H), 2,51-2,67 (m, 1H) 3,01-3,05 (ca, 2H), 3,24 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,40 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), ESI MS m/z 514 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₄₂F₃N₇O·H₂O) Calcd: C, 56,48; H, 8,34; N, 18,44. Observado: C, 56,68; H, 8,66; N, 18,70.

Ejemplo 67

2-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida (67). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 3-bencil-1-ciclopropilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 50 %. pf 62-64 °C. TLC R_f 0,27 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,22-0,26 y 0,33-0,44 (2m, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,42 (sa, 4H), 1,50-1,57 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 2H), 2,33 (sa, 2H), 2,46 (sa, 4H), 2,53-2,56 (m, 2H), 2,86-3,09 (m, 6H), 3,71 (sa, 4H), 4,14 (sa, 1H), 6,43 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 2H); ESI MS m/z 602 (MH)⁺. Anal. (C₃₂H₄₆F₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 62,93; H, 7,76; N, 16,05. Observado: C, 62,97; H, 7,57; N, 15,97.

Ejemplo 68

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(ciclopropilmetil)piperazina-1-carboxamida (68). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(ciclopropilmetil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 36 %. Aceite viscoso. TLC R_f 0,35 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,06-0,09 (m, 2H), 0,44-0,50 (m, 2H), 0,82-0,87 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,43 (t, 4H), 2,21-2,28 (sa, 2H), 2,31 (t, 2H), 2,41-2,45 (m, 8H), 3,01-3,05 (ca, 2H), 3,30 (sa, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,44 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), ESI MS m/z 526 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₄₂F₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 58,41; H, 8,11; N, 18,34. Observado: C, 58,51; H, 7,87; N, 18,17.

Ejemplo 69

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida (69). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-ciclohexilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 54-58 °C. TLC R_f 0,49 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,8-1,24 (m, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 1,54-1,58 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 4H), 2,11-2,24 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 8H), 2,97 (t, 2H), 3,05 (ca, 2H), 3,24 (t, 4H), 3,70 (sa, 4H), 6,38 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), ESI MS m/z 554 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₄₆F₃N₇O·25H₂O) Calcd: C, 60,26; H, 8,40; N, 17,56. Observado: C, 60,25; H, 8,51; N, 17,55.

Ejemplo 70

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida (70). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1,2,3,4-tetrahidroquinolina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 35 %. Aceite viscoso. TLC R_f 0,29 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,47 (t, 4H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 2,67 (t, 2H), 3,08-3,13 (ca, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,71 (sa, 4H), 6,66 (t, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 1H); ESI MS m/z 519 (MH)⁺. Anal. (C₂₇H₃₇F₃N₆O·H₂O) Calcd: C, 60,43; H, 7,32; N, 15,66. Observado: C, 60,41; H, 7,45; N, 16,00.

Ejemplo 71

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)indolina-1-carboxamida (71). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI e indolina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 20 %. pf 50-52 °C. TLC R_f 0,22 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,50 (sa, 4H), 2,38 (sa, 2H), 2,44 (sa, 4H), 3,07-3,15 (m, 4H), 3,71 (sa, 4H), 3,86 (t, 2H), 6,59 (t, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,11 (dd, *J* = 7,4, 7,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H). ESI MS m/z 505 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₃₅F₃N₆O·0,25H₂O) Calcd: C, 61,34; H, 7,03; N, 16,51. Observado: C, 61,17; H, 6,72; N, 16,41.

Ejemplo 72

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-cianobencil)piperazina-1-carboxamida (72). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(3-cianobencil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 26 %. pf 58-59 °C. TLC R_f 0,39 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,43 (t, 4H), 2,31 (t, 6H), 2,42 (t, 4H), 3,01-3,04 (ca, 2H), 3,28 (t, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,71 (sa, 4H), 6,44 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 7,9, 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H); ESI MS m/z 587 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₁F₃N₈O·0,5H₂O) Calcd: C, 60,49; H, 7,11; N, 18,81. Observado: C, 60,21; H,

6,72; N, 18,86.

Ejemplo 73

- 5 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazina-1-carboxamida (73). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 36 %. pf 132-134 °C. TLC *R_f* 0,60 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,41 (t, 4H), 2,27 (t, 2H), 2,28 (t, 4H), 2,40 (t, 4H), 3,00-3,02 (ca, 2H), 3,28 (t, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,70 (sa, 4H), 4,34 (s, 1H), 6,41 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 1H), 7,30-7,46 (m, 6H); ESI MS *m/z* 672 (MH)⁺. Anal. (C₃₅H₄₅ClF₃N₇O·25H₂O) Calcd: C, 62,12; H, 6,78; N, 14,49. Observado: C, 62,12; H, 6,51; N, 14,32.

Ejemplo 74

- 15 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-cinamilpiperazina-1-carboxamida (74). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-cinamilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 32 %. pf 46-48 °C. TLC *R_f* 0,59 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,41 (t, 4H), 2,27 (t, 2H), 2,34 (t, 4H), 2,49 (t, 4H), 3,01-3,04 (ca, 2H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,27 (t, 4H), 3,71 (sa, 4H), 6,26-6,34 (m, 1H), 6,44 (t, 1H), 6,51 (d, 16,0 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H); ESI MS *m/z* 588 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₄ClF₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 62,40; H, 7,60; N, 16,43. Observado: C, 62,26; H, 7,36; N, 16,68.

Ejemplo 75

- 25 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxamida (75). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1,4'-bipiperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 41 %. pf 108-110 °C. TLC *R_f* 0,29 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,19-1,29 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,33-1,48 (m, 10H), 1,60-1,65 (m, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 2,42-2,61 (m, 6H), 3,01-3,04 (ca, 2H), 3,02-3,11 (m, 2H), 3,71 (sa, 4H), 3,94-3,99 (m, 2H), 6,41 (t, 1H), 7,04 (s, 1H); ESI MS *m/z* 554 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₄₆F₃N₇O·0,75H₂O) Calcd: C, 59,29; H, 8,44; N, 17,29. Observado: C, 59,23; H, 8,23; N, 16,98.

Ejemplo 76

- 35 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-carboxamida (76). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 22 %. pf 47-48 °C. TLC *R_f* 0,20 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,33-1,42 (m, 8H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,80 (t, 2H), 2,07-2,09 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), (t, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,37-2,44 (m, 6H), 7,74 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,01-3,04 (ca, 2H), 3,23 (t, 2H), 3,71 (sa, 4H), 6,41 (t, 1H), 7,02 (s, 1H). ESI MS *m/z* 569 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₄₇F₃N₈O·0,25H₂O) Calcd: C, 58,67; H, 8,35; N, 19,55. Observado: C, 58,68; H, 8,25; N, 19,19.

Ejemplo 77

- 45 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida (77). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(fenilsulfonil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 33 %. pf 50-52 °C. TLC *R_f* 0,40 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,35 (t, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,38 (t, 4H), 2,82 (t, 4H), 2,95 (ca, 2H), 3,37 (m, 4H), 3,70 (sa, 4H), 6,51 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,63-7,77 (m, 5H); ESI MS *m/z* 612 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₄₀F₃N₇O₃S·0,75H₂O) Calcd: C, 53,75; H, 6,69; N, 15,68. Observado: C, 53,95; H, 6,47; N, 15,41.

Ejemplo 78

- 55 N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida (78). Preparada a partir de 4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-(fenilsulfonil)piperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 28 %. pf 164-66 °C. TLC *R_f* 0,45 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,24 (s, 9H), 1,28 (s, 9H), 1,36 (t, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,37 (t, 4H), 2,82 (t, 4H), 2,96 (ca, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,57 (t, 4H), 6,44 (s, 1H), 6,51 (t, 1H), 7,61-7,77 (m, 5H); ESI MS *m/z* 600 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₉F₃N₇O₃S·0,5H₂O) Calcd: C, 61,16; H, 8,28; N, 16,10. Observado: C, 61,31; H, 8,10; N, 16,10.

Ejemplo 79

- 65 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (79). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-(4-clorofenil)piperidin-4-ol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 75-77 °C. TLC *R_f* 0,18 (CHCl₃-MeOH, 9,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (t, 4H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,21

(t, 2H), 2,42 (t, 4H), 3,02-3,09 (m, 4H), 3,70 (sa, 4H), 3,82-3,86 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 6,44 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H); ESI MS m/z 597 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₀ClF₃N₆O₂·0,25H₂O) Calcd: C, 57,90; H, 6,79; N, 13,79. Observado: C, 57,70; H, 6,50; N, 13,98.

5 Ejemplo 80

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropil-2-fenilpiperazina-1-carboxamida (80). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-ciclopropil-3-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 42 %. pf 65-66 °C. TLC R_f 0,22 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,21-0,29 y 0,38-0,45 (2m, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,43 (sa, 4H), 1,57-1,61 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,32 (sa, 2H), 2,46 (sa, 4H), 2,49-2,54 (m, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 3,04-3,11 (m, 2H), 3,42 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,71 (sa, 4H), 5,24 (s, 1H), 6,55 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 2H); ESI MS m/z 588 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₄F₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 62,87; H, 7,57; N, 16,56. Observado: C, 62,50; H, 7,50; N, 16,43.

15 Ejemplo 81

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenil-1,4-diazepano-1-carboxamida (81). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenil-1,4-diazepano como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 30 %. pf 51-53 °C. TLC R_f 0,48 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,41 (sa, 4H), 1,87-1,88 (m, 2H), 2,39 (sa, 2H), 2,51 (sa, 4H), 2,99-3,40 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,44-3,46 (m, 6H), 3,75 (sa, 4H), 6,27 (t, 1H), 6,56 (t, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H); ESI MS m/z 562 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂F₃N₇O·H₂O) Calcd: C, 60,09; H, 7,65; N, 16,91. Observado: C, 59,65; H, 7,42; N, 16,54.

25 Ejemplo 82

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilazepano-1-carboxamida (82). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y clorhidrato de 4-fenilazepano como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 22 %. pf 45-47 °C. TLC R_f 0,36 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,47 (sa, 4H), 1,57-1,89 (m, 6H), 2,36 (sa, 2H), 2,46 (sa, 4H), 2,56-2,64 (m, 1H), 3,06 (ca, 2H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 3,45-3,52 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,72 (sa, 4H), 6,21 (t, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 2H); ESI MS m/z 561 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₃F₃N₆O·0,75H₂O) Calcd: C, 62,75; H, 7,81; N, 14,64. Observado: C, 62,44; H, 7,45; N, 14,54.

35 Ejemplo 83

4-fenil-N-(4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (83).

Preparada a partir de 4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 45 %. pf 122-125 °C. TLC R_f 0,53 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,47 (t, 4H), 2,38 (t, 2H), 2,65 (sa, 4H), 3,07 (t, 6H), 3,21 (sa, 4H), 3,46 (t, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 9,0 y 8,9 Hz, 1H), 8,20-8,27 (m, 2H), 8,8 (d, J = 5,1 Hz, 1H); ESI MS m/z 541 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₅F₃N₆O·0,25H₂O) Calcd: C, 63,90; H, 6,56; N, 15,42. Observado: C, 63,78; H, 6,22; N, 15,37.

45 Ejemplo 84

4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (84). Preparada a partir de 4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 27 %. pf 108-110 °C. TLC R_f 0,59 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,42 (sa, 4H), 2,32 (t, 2H), 2,47 (t, 4H), 3,07 (t, 6H), 3,43 (t, 4H), 3,66 (t, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,19-7,24 (m, 4H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H); ESI MS m/z 473 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₆N₆O) Calcd: C, 71,16; H, 7,68; N, 17,78. Observado: 70,91; H, 7,37; N, 17,68.

55 Ejemplo 85

N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida (85). Preparada a partir de 4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-fenilpiperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 20 %. pf 124-128 °C. TLC R_f 0,74 (CHCl₃-MeOH, 85:15); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,40-1,52 (m, 6H), 1,71-1,74 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,69-2,76 (m, 3H), 3,06 (t, 2H), 3,18 (t, 4H), 4,08-4,11 (m, 2H), 6,47 (t, 1H), 6,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,15-7,30 (m, 5H), 7,54 (dd, J = 9,0, 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H); ESI MS m/z 506 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₆ClN₅O) Calcd: C, 68,83; H, 7,17; N, 13,84. Observado: 68,45; H, 6,96; N, 13,63.

65 Ejemplo 86

N-(4-(4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (86). Preparada a partir de 4-(4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 138-140 °C. TLC R_f 0,35 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,25 (s, 18H), 1,45 (sa, 4H), 2,31 (sa, 2H), 2,42-2,49 (m, 4H), 3,05-3,10 (m, 10H), 3,43 (t, 4H), 6,57 (t, 1H), 6,72 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,85 (t, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H); ESI MS m/z 534 (MH)⁺. Anal. (C₃₃H₅₁N₇O·H₂O) Calcd: C, 73,63; H, 9,64; N, 13,01. Observado: C, 73,47; H, 9,42; N, 13,06.

Ejemplo 87

- 10 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-7(8H)-carboxamida (87). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 39 %. pf 78-80 °C. TLC R_f 0,62 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (sa, 2H), 2,41 (t, 4H), 3,06-3,08 (ca, 2H), 3,70 (t, 4H), 3,75 (t, 2H), 3,86 (t, 4H), 6,84 (t, 1H), 7,04 (s, 1H); ESI MS m/z 524 (MH)⁺. Anal. (C₂₄H₃₆F₃N₉O·0,5H₂O) Calcd: C, 54,12; H, 7,00; N, 23,67. Observado: C, 54,20; H, 6,78; N, 23,88.

Ejemplo 88

- 20 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina-7(8H)-carboxamida (88). Preparada a partir de 4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 34 %. pf 84-86 °C. TLC R_f 0,11 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (s, 9H), 1,44 (sa, 4H), 2,27 (sa, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (t, 4H), 3,06-3,08 (ca, 2H), 3,57 (t, 4H), 3,75 (t, 2H), 3,86 (t, 2H), 4,62 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,85 (t, 1H); ESI MS m/z 470 (MH)⁺. Anal. (C₂₄H₃₉N₉O·0,5H₂O) Calcd: C, 59,11; H, 8,48; N, 25,85. Observado: C, 58,99; H, 8,61; N, 25,55.

Ejemplo 89

- 30 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (Inv.) (89). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 32 %. pf 82-84 °C. TLC R_f 0,43 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,74 (t, 2H), 3,07 (ca, 2H), 3,69 (sa, 6H), 4,49 (s, 2H), 6,59 (t, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,83 (s, 1H). ESI MS m/z 558 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₈F₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 61,96; H, 6,90; N, 17,44. Observado: C, 61,98; H, 6,81; N, 17,25.

Ejemplo 90

- 40 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (90). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 32 %. pf 92-94 °C. TLC R_f 0,53 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,40 (t, 4H), 2,72 (t, 2H), 3,08 (ca, 2H), 3,69 (sa, 6H), 4,46 (s, 2H), 6,56 (t, 1H), 6,83 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), ESI MS m/z 572 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₀F₃N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 62,05; H, 7,12; N, 16,88. Observado: C, 62,17; H, 6,84; N, 16,88.

Ejemplo 91

- 50 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (91). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 55 %. pf 94-96 °C. TLC R_f 0,43 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,08 (ca, 2H), 3,69 (sa, 6H), 4,47 (s, 2H), 6,56 (t, 1H), 7,00 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); ESI MS m/z 592 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₇ClF₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 58,38; H, 6,34; N, 16,43. Observado: C, 58,41; H, 6,00; N, 16,33.

Ejemplo 92

- 60 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (92). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 44 %. pf 84-86 °C. TLC R_f 0,38 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,72 (t, 2H), 3,07 (ca, 2H), 3,66 (sa, 6H), 3,74 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,56 (t, 1H), 6,64 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H); ESI MS m/z 588 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₀F₃N₇O₂·0,25H₂O) Calcd: C, 60,85; H, 6,89; N, 16,56. Observado: C, 60,77; H, 6,84; N, 16,42.

Ejemplo 93

5 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida (93). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 46 %. pf 86-88 °C. TLC *R_f* 0,34 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,46 (sa, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,08 (ca, 2H), 3,66-3,73 (m, 6H), 4,55 (s, 2H), 6,58 (t, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,6, 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 11,36 (s, 1H); ESI MS *m/z* 626 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₃₇F₆N₇O·0,5H₂O) Calcd: C, 57,78; H, 6,04; N, 15,45. Observado: C, 56,88; H, 5,82; N, 15,59.

Ejemplo 94

15 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida (94). Preparada a partir de 4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 39 %. pf 96-98 °C. TLC *R_f* 0,41 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,28 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,38 (t, 4H), 2,72 (t, 2H), 3,07 (ca, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,68 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 10,67 (s, 1H); ESI MS *m/z* 518 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 69,00; H, 8,40; N, 18,78. Observado: C, 69,11; H, 8,57; N, 18,78.

Ejemplo 95

25 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida (95). Preparada a partir de 4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 34 %. pf 106-108 °C. TLC *R_f* 0,30 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,20 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,29 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,38 (t, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,07 (ca, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,69 (t, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,47 (t, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 8,7, 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H); ESI MS *m/z* 538 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₀ClN₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 64,19; H, 7,52; N, 18,07. Observado: C, 64,21; H, 7,40; N, 18,08.

Ejemplo 96

35 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida (96). Preparada a partir de 4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 34 %. pf 90-92 °C. TLC *R_f* 0,38 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,29 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,37 (t, 4H), 2,72 (t, 2H), 3,07 (ca, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,68 (t, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,64 (dd, *J* = 9,0, 8,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 10,65 (s, 1H); ESI MS *m/z* 534 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₃N₇O₂·0,5H₂O) Calcd: C, 66,39; H, 8,17; N, 18,07. Observado: C, 66,43; H, 8,03; N, 18,26.

Ejemplo 97

45 N-(4-(4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida (97). Preparada a partir de 4-(4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 31 %. pf 248-250 °C. TLC *R_f* 0,42 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,25 (s, 18H), 1,45 (sa, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,45 (t, 4H), 2,67 (t, 2H), 3,04-3,09 (m, 6H), 3,66 (t, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,66 (t, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 10,80 (s, 1H); ESI MS *m/z* 544 (MH)⁺. Anal. (C₃₄H₄₉N₅O·H₂O) Calcd: 72,69; H, 9,15; N, 12,47. Observado: C, 72,85; H, 8,91; N, 12,55.

Ejemplo 98

55 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida (98). Preparada a partir de 4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 8-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 34 %. pf 85-87 °C. TLC *R_f* 0,17 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,22 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 2,29 (sa, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,38 (t, 4H), 2,78 (t, 2H), 3,08 (ca, 2H), 3,56 (t, 4H), 3,71 (t, 2H), 4,5 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,58 (t, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 11,36 (s, 1H); ESI MS *m/z* 572 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₀F₃N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 62,54; H, 7,09; N, 17,02. Observado: C, 62,45; H, 7,13; N, 16,78.

Ejemplo 99

65 4-fenil-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida (99). Preparada a partir de 4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 22 %. pf 201-203 °C. TLC *R_f* 0,50 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,47 (sa, 4H), 2,39

(t, 2H), 2,65 (t, 4H), 3,07 (t, 6H), 3,30 (sa, 4H), 3,43 (t, 4H), 6,58 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,18-7,24 (m, 3H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H); ESI MS m/z 541 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₅F₃N₆O) Calcd: C, 64,42; H, 6,53; N, 15,55. Observado: 64,03; H, 6,45; N, 15,55.

5 Ejemplo 100

4-fenil-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-1-carboxamida (100). Preparada a partir de 4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 4-fenilpiperidina como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 26 %. pf 201-203 °C. TLC R_f 0,58 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,41-1,51 (m, 6H), 1,70-1,74 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,62-2,76 (m, 7H), 3,07 (ca, 2H), 3,14 (sa, 4H), 4,08 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 6,47 (t, 1H), 7,14-7,30 (m, 6H), 7,69 (t, 1H), 7,81-7,89 (m, 1H), 8,05-8,09 (m, 2H). ESI MS m/z 540 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₃₆F₃N₅O·H₂O) Calcd: C, 64,62; H, 6,41; N, 12,56. Observado: 64,72; H, 6,41; N, 12,77.

Ejemplo 101

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-*b*]indol-2(5H)-carboxamida (101). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-*b*]indol como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 33 %. pf 118-120 °C. TLC R_f 0,44 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,83-0,89 y 0,91-0,95 (2m, 4H), 1,21 (s, 9H), 1,45 (sa, 4H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,28 (t, 2H), 2,36 (t, 4H), 2,66 (t, 2H), 3,04-3,09 (ca, 2H), 3,53 (t, 4H), 3,65 (t, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 10,80 (s, 1H); ESI MS m/z 530 (MH)⁺. Anal. (C₃₁H₄₃N₇O) Calcd: 70,29; H, 8,18; N, 18,51. Observado: C, 69,96; H, 8,02; N, 18,53.

25 Ejemplo 102

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-oxo-4-fenilpiperazina-1-carboxamida (102). Preparada a partir de 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina, CDI y 1-fenilpiperazin-2-ona como se describe en el ejemplo 1. Rendimiento: 27 %. pf 56-59 °C. TLC R_f 0,58 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,46 (sa, 4H), 2,32 (t, 2H), 2,43 (t, 4H), 3,07 (ca, 2H), 3,66-3,72 (m, 8H), 4,09 (s, 2H), 6,64 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,03-7,33 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H); ESI MS m/z 562 (MH)⁺. Anal. (C₂₈H₃₈F₃N₇O·0,25 H₂O) Calcd: C, 59,40; H, 6,85; N, 17,32. Observado: C, 59,21; H, 6,74; N, 17,12.

Ejemplo 103

N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilciclohexanocarboxamida (Inv.) (103). A una solución de ácido 4-fenilciclohexanocarboxílico (0,204 g, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) (0,254 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron trietilamina (0,46 ml, 3,0 mmol) y 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina (0,318 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc-MeOH (10:1) como eluyente para producir 0,165 g (30 %) del producto deseado. pf 137-139 °C. TLC R_f 0,69 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,37-1,55 (m, 8H), 1,78-1,86 (m, 4H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,31 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 2,49-2,51 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 11,9$, 11,7 Hz, 2H), 3,71 (sa, 4H), 7,04 (s, 1H), 7,13-7,31 (m, 5H), 7,71 (t, 1H); ESI MS m/z 546 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₂F₃N₅O·25H₂O) Calcd: C, 65,49; H, 7,78; N, 12,73. Observado: C, 65,46; H, 7,57; N, 12,20.

Ejemplo 104

4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexanocarboxamida (Inv.) (104). Preparada a partir de ácido 4-fenilciclohexanocarboxílico y 4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 103. Rendimiento: 30 %. pf 132-134 °C. TLC R_f 0,60 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,36-1,48 (m, 8H), 1,78-1,88 (m, 4H), 2,10-2,12 (m, 1H), 2,40 (t, 2H), 2,48-2,51 (m, 1H), 2,65 (sa, 4H), 3,07 (dd, $J = 12,0$, 11,9 Hz, 2H), 3,16 (sa, 4H), 6,97 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,11-7,32 (m, 5H), 7,15-7,66 (m, 1H), 7,63-7,75 (m, 2H), 7,3 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); ESI MS m/z 471 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₃₈N₄O·5H₂O) Calcd: C, 75,12; H, 8,20; N, 11,68. Observado: C, 74,92; H, 7,89; N, 11,51.

Ejemplo 105

N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilciclohexanocarboxamida (105). Preparada a partir de ácido 4-fenilciclohexanocarboxílico y 4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 103. Rendimiento: 21 %. pf 169-170 °C. TLC R_f 0,58 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,38-1,58 (m, 8H), 1,81-1,86 (m, 4H), 2,12-2,19 (m, 1H), 2,39 (t, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,65 (sa, 4H), 3,07 (dd, $J = 12,0$, 11,9 Hz, 2H), 3,18 (sa, 4H), 6,99-7,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,12-7,32 (m, 5H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H); ESI MS m/z 505 (MH)⁺. Anal.

(C₃₀H₃₇N₄ClO) Calcd: C, 71,34; H, 7,34; N, 11,09. Observado: C, 70,94; H, 7,21; N, 10,90.

Ejemplo 106

- 5 4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexanocarboxamida (106). Preparada a partir de ácido 4-fenilciclohexanocarboxílico y 4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butan-1-amina como se describe en el ejemplo 103. Rendimiento: 21 %. pf 156-159 °C. TLC *R_f* 0,59 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,36-1,49 (m, 8H), 1,80-1,86 (m, 4H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,32 (t, 2H), 2,48-2,54 (m, 6H), 3,06 (dd, *J* = 12,0, 11,9 Hz, 2H), 3,67 (sa, 4H), 7,09-7,32 (m, 6H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 471 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₃₈N₄O·5H₂O) Calcd: C, 75,12; H, 8,20; N, 11,68. Observado: C, 75,12; H, 7,81; N, 11,70.

Ejemplo 107

- 15 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (107). A una solución de ácido 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico (0,150 g, 0,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,190 g, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadieron trietilamina (0,26 ml, 1,5 mmol) y 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina (0,345 g, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloroformo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice usando CHCl₃-MeOH (96:4) como eluyente para obtener 0,161 g (29 %) del producto deseado. Rendimiento: 29 %. pf 134-135 °C. TLC *R_f* 0,37 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,27 (s, 9H), 1,41-1,58 (m, 6H), 1,71 (dd, *J* = 13,3, 12,9 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (t, 2H), 2,40 (t, 4H), 2,40-2,42 (m, 1H), 2,91-3,08 (m, 4H), 3,56 (t, 4H), 4,38 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,3, 9,0 Hz, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,39 (s, 1H); ESI MS *m/z* 562 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₂F₃N₇O·7,5H₂O) Calcd: C, 60,56; H, 7,62; N, 17,05. Observado: C, 60,57; H, 7,66; N, 16,96.

Ejemplo 108

- 30 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-fenilpiperidina-4-carboxamida (108). Preparada a partir de ácido 1-fenilpiperidina-4-carboxílico y 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina como se describe en el ejemplo 103. Rendimiento: 26 %. pf 178-180 °C. TLC *R_f* 0,30 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,42-1,46 (m, 4H), 1,58-1,77 (m, 4H), 2,22-2,35 (m, 3H), 2,42 (t, 4H), 2,61-2,69 (m, 2H), 3,06 (dd, *J* = 11,7, 11,7 Hz, 2H), 3,66-3,72 (m, 6H), 6,71-6,77 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,79 (t, 1H); ESI MS *m/z* 547 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₄₁F₃N₆O·25H₂O) Calcd: C, 63,20; H, 7,59; N, 15,25. Observado: C, 62,97; H, 7,42; N, 15,09.

Ejemplo 109

- 40 1-bencil-N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-4-carboxamida (109). Preparada a partir de ácido 1-bencilpiperidina-4-carboxílico y 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 103. Rendimiento: 41 %. pf 36-37 °C. TLC *R_f* 0,49 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,36-1,47 (m, 4H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,78 (d, *J* = 11,6 Hz, 4H), 3,02 (dd, *J* = 11,8, 11,6 Hz, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,6-3,88 (sa, 4H), 7,03 (s, 1H), 7,22-7,33 (m, 5H), 7,69 (t, 1H); ESI MS *m/z* 561 (MH)⁺. Anal. (C₃₀H₄₃F₃N₆O·H₂O) Calcd: C, 62,26; H, 7,84; N, 14,50. Observado: C, 62,23; H, 7,65; N, 14,86.

Ejemplo 110

- 50 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxamida (110). Preparada a partir de ácido 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico y 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 107. Rendimiento: 30 %. pf 132-134 °C. TLC *R_f* 0,44 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,26 (s, 9H), 1,42-1,48 (m, 4H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,71 (dd, *J* = 12,9, 12,3 Hz, 2H), 2,29 (t, 2H), 2,42 (t, 4H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,01-3,08 (m, 2H), 3,70 (sa, 4H), 4,32-4,45 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 2,7, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,39 (dd, *J* = 0,7 y 0,8 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 616 (MH)⁺. Anal. (C₂₉H₃₉F₃N₇O) Calcd: C, 56,58; H, 6,39; N, 15,93. Observado: C, 56,55; H, 6,33; N, 15,71.

Ejemplo 111

- 65 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxamida (111). A una solución de ácido imidazo[1,2-*a*]piridina-2-carboxílico, (0,162 g, 1,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (0,38 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadieron trietilamina (0,46 ml, 3,0 mmol) y 4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina (0,305 g, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en cloroformo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto así obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice usando CHCl_3 -MeOH (96:4) como eluyente para obtener 0,089 g (20 %) del producto deseado en forma de aceite incoloro. TLC R_f 0,17 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,25 (s, 9H), 1,44-1,60 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,23-2,46 (m, 6H), 3,24-3,44 (m, 2H), 3,58 (sa, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,97 (td, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,4$, 9,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,56 (dt, 1H). ESI MS m/z 450 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 64,21; H, 7,98; N, 20,97. Observado: C, 64,53; H, 7,64; N, 20,94.

10 Ejemplo 112

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (112). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 111. Rendimiento: 36 %. pf 34-37 °C. TLC R_f 0,19 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 0,81-0,96 (2m, 4H), 1,28 (s, 9H), 1,45-1,60 (m, 4H), 1,84-1,90 (m, 1H), 2,32 (t, 2H), 2,40 (t, 4H), 3,27-3,33 (m, 2H), 3,58 (t, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,97 (td, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,56 (dd, $J = 9,4$ y 9,0 Hz, 1H), 8,37 (t, 2H), 8,56 (dt, 1H). ESI MS m/z 490 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 65,69; H, 7,96; N, 19,86. Observado: C, 65,68; H, 7,86; N, 19,49.

20 Ejemplo 113

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida (Inv.) (113). A una solución de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico (5,89 g, 36,60 mmol) en diclorometano (350 ml) se le añadió cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOP-Cl) (9,3 g, 36,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron trietilamina (15,0 ml) y 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina (13,14 g, 36,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc-MeOH (10:1) como eluyente para producir 6,0 g (32 %) del producto deseado. Una solución de la base libre en éter se trató con solución 1,0 molar de HCl en éter dietílico para obtener la sal de diclorhidrato. pf 253-255 °C. TLC R_f 0,29 (CHCl_3 -MeOH, 90:10); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,31 (s, 9H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,88-3,19 (joroba ancha, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 3,37-3,33 (c, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 4,32-4,86 (a, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,50-7,57 (t, 1H), 7,65 (dd, $J = 9,2$, 9,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,57 (sa, 1H), 8,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 11,0-11,8 (a, 1H). ESI MS m/z 504 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_7\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 51,68; H, 5,98; N, 16,87. Cl, 12,20. Observado: C, 51,64; H, 6,00; N, 16,89, Cl, 11,97.

Ejemplo 114

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida (114). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico y 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe para 113. El compuesto se aisló y se caracterizó como la base libre. Rendimiento: 49 %. pf 136-138 °C. TLC R_f 0,47 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,8 (s, 9H), 1,37-1,57 (m, 4H), 2,24 (t, $J = 5,96$ Hz, 2H), 2,44-2,48 (m, 4H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,21-3,26 (m, 2H), 3,62 (sa, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,15 (dd, $J = 6,92$, 6,91 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,63 (dd, $J = 4,05$ y 4,18 Hz, 1H), 8,98 (dd, $J = 6,91$ y 6,81 Hz, 1H). ESI MS m/z 505 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 55,16; H, 6,36; N, 21,44. Observado: C, 55,19; H, 6,02; N, 21,29.

Ejemplo 115

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida (115). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico y 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 39 %. pf 200-202 °C. TLC R_f 0,25 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,28 (s, 9H), 1,47-1,67 (m, 4H), 2,32 (t, $J = 5,96$ Hz, 2H), 2,44-2,48 (m, 4H), 3,21-3,36 (m, 2H), 3,71 (sa, 4H), 7,04 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 4,66$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,61-8,66 (m, 2H), 9,12 (d, $J = 0,77$ Hz, 1H). ESI MS m/z 505 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot 2\text{HCl}$) Calcd: C, 48,78; H, 5,88; N, 18,96. Observado: C, 48,64; H, 5,66; N, 18,58.

Ejemplo 116

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxamida (116). Preparada a partir de ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-carboxílico y 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 15 %. pf 119-121 °C. TLC 0,59 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,27 (s, 9H), 1,43-1,62 (m, 4H), 2,29 (t, $J = 4,63$ Hz, 2H), 2,45 (t, $J = 1,81$ Hz, 4H), 3,34 (sa, 2 H), 3,62 (sa, 4H), 7,03 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9,56$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 9,61$, 9,56 Hz, 1H), 8,54 (t, $J = 5,96$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 0,65$ Hz, 1H). ESI MS m/z 539

(MH)⁺. Anal. (C₂₄H₃₀F₃ClN₆O₂·0,5H₂O) Calcd: C, 52,60; H, 5,70; N, 20,45. Observado: C, 52,37; H, 5,47; N, 20,69.

Ejemplo 117

- 5 N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (117). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 11 %. pf 126-128 °C. TLC R_f 0,09 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,46-1,65 (m, 4H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,65 (sa, 4H), 3,18 (sa, 4H), 3,26-3,39 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 5,27 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,99 Hz, 1H), 7,28-7,39 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,35, 8,34 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,42 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,35 (t, *J* = 5,93 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 6,92 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 4,94 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 429 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₂₈N₆O·0,25H₂O) Calcd: C, 69,34; H, 6,64; N, 19,41. Observado: C, 69,61; H, 6,36; N, 19,17.

Ejemplo 118

- 15 N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (118). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 28 %. pf 155-157 °C. TLC R_f 0,67 (CHCl₃-MeOH, 85:15); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,47-1,65 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 2,621-2,72 (sa, 4H), 3,14-3,23 (sa, 2H), 3,27-3,46 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,98-7,18 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,58-8,62 (m, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 463 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₂₇ClN₆O·0,25H₂O) Calcd: C, 64,23; H, 5,93; N, 17,98. Observado: C, 64,12; H, 5,68; N, 17,87.

Ejemplo 119

- 25 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (119).

30 Etapa 1. Una solución de 2-amino-6-hidroximetilpiridina (5,0 g, 40,32 mmol) y 3-bromopiruvato de etilo (1,58 g, 80,64 mmol) en etanol (150 ml) se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en una columna de sílice usando hexano-EtOAc (75:25) para producir 6,2 g (70 %) de 5-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo. ESI MS *m/z* 221 (MH)⁺.

35 Etapa 2. A una solución agitada del compuesto anterior (3,89 g, 17,69 mmol) e imidazol (3,5 g, 35,4 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió clorotriisopropilsilano (6,82 g, 35,4 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con carbonato de sodio acuoso saturado (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por columna de gel de sílice usando CH₂Cl₂-EtOAc (1:1) como eluyente para obtener 4,8 g (72 %) de 5-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxilato de etilo. ESI MS *m/z* 377 (MH)⁺.

40 Etapa 3. A una solución del éter de sililo anterior, se añadieron 4,8 g (127 mmoles) en 50 ml de metanol/THF/agua (2:2:1) (2,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó mediante la adición de ácido acético y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó en una columna de sílice usando CH₂Cl₂-MeOH (7:1) para dar 3,6 g (71 %) de ácido 5-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico. ESI MS *m/z* 349 (MH)⁺.

45 Etapa 4. A una solución del ácido anterior (1,02 g, 2,92 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió HATU (1,11 g, 2,92 mmol) y Et₃N (0,6 ml, 4,38 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina (1,05 g, 2,92 mmol) y la agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la eliminación del disolvente dieron el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice usando CHCl₃-MeOH (97:3) como eluyente para obtener 0,45 g (23 %) de N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-(((trisisopropilsilil)oxi)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida.

50 Etapa 5. A una solución del compuesto anterior, se le añadieron 0,45 g (0,65 mmol) en THF (20 ml) fluoruro de tetraetilamonio (0,146 g, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y se repartió entre CHCl₃ y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido de este modo se purificó por cromatografía sobre una columna de sílice usando CHCl₃-MeOH (92:8) como eluyente para obtener el producto deseado para obtener 0,216 g (62 %) del producto deseado en forma de aceite incoloro. TLC R_f 0,46 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (s, 9H), 1,41-1,60 (m, 4H), 2,34 (t, 2H), 2,44 (t, 4H), 3,01-3,28 (m, 2H), 3,70 (sa, 4H), 4,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 5,71-5,78 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 6,6, 6,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,40 (t, 1H); ESI MS *m/z* 534 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₃₄F₃N₇O₂·75H₂O) Calcd: C, 57,08; H, 6,54; N, 17,92. Observado: C, 57,15; H, 6,33; N, 17,53.

Ejemplo 120

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (120). Preparada a partir de ácido 3-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 111. Rendimiento: 38 %. Aceite incoloro. TLC R_f 0,38 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,28 (s, 9H), 1,41-1,64 (m, 4H), 2,16 (s, 6H), 2,34 (t, 2H), 2,43 (t, 4H), 3,22-3,36 (m, 2H), 3,72 (sa, 4H), 4,17 (s, 2H), 6,92-7,05 (m, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,44 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H); ESI MS m/z 561 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 59,04; H, 7,06; N, 19,67. Observado: C, 59,36; H, 6,88; N, 19,33.

Ejemplo 121

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (121). Una solución de N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (0,125 g, 0,235 mmol) y trietilamina (0,98 ml, 0,702 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño con hielo y se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (0,15 g, 1,3 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, a la mezcla se le añadió dimetilamina (0,25 ml de solución 1 M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre CHCl_3 y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración, la eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando CHCl_3 -MeOH (97:3) produjeron 0,03 g (23 %) del producto deseado. pf 62-64 °C. TLC R_f 0,64 (CHCl_3 -MeOH, 92,5:7,5); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,28 (s, 9H), 1,44-1,61 (m, 4H), 2,21 (s, 6H), 2,34 (t, 2H), 2,43 (t, 4H), 3,09-3,35 (m, 2H), 3,72 (sa, 4H), 3,76 (s, 2H), 6,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (t, 1H); ESI MS m/z 560 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 58,12; H, 7,14; N, 19,36. Observado: C, 58,40; H, 7,00; N, 18,96.

Ejemplo 122

N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (122). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 111. Rendimiento: 30 %. pf 90-94 °C. TLC R_f 0,54 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,24 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,45-1,60 (m, 4H), 2,33 (t, 2H), 2,41 (t, 4H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,60 (t, 4H), 6,45 (s, 1H), 6,96 (td, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,58 (dd, $J = 9,4$, 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,57 (dt, 1H); ESI MS m/z 491 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 66,57; H, 8,48; N, 19,40. Observado: C, 66,68; H, 8,24; N, 19,11.

Ejemplo 123

N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (123). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(2-(*terc*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 18 %. pf 59-61 °C. TLC R_f 0,44 (CHCl_3 -MeOH, 92,5:7,5); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,50 (s, 9H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 3,17 (sa, 2H), 3,24-3,41 (m, 4H), 3,64 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 4,11 (sa, 2H), 4,85 (sa, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,64-7,82 (m, 3H), 8,04 (t, 1H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 9,10 (s, 1H); ESI MS m/z 486 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 68,72; H, 7,30; N, 20,00. Observado: C, 68,72; H, 7,24; N, 19,80.

Ejemplo 124

N-(4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (124). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-2-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 34 %. pf 55-58 °C. TLC R_f 0,35 (CHCl_3 -MeOH, 92,5:7,5); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,61-1,73 (sa, 2H), 1,87-1,94 (sa, 2H), 3,18-3,30 (sa, 2H), 3,33-3,48 (m, 2H), 3,55-4,38 (m, 8H), 7,29 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,74 (sa, 2H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,74 (sa, 1H), 8,88 (sa, 1H), 8,96 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 9,16 (sa, 1H); ESI MS m/z 497 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 60,69; H, 5,68; N, 16,33. Observado: C, 60,84; H, 5,33; N, 16,29.

Ejemplo 125

N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (125). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 111. Rendimiento: 35 %. Aceite incoloro. TLC R_f 0,32 (CHCl_3 -MeOH, 95:5); RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,21 (s, 9H), 1,45-1,64 (m, 4H), 2,22-2,35 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,46 (t, 4H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,58 (t, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,96 (td, 1H), 7,33 (td, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6$, 8,2 Hz, 1H), 8,37 (t, 2H), 8,56 (dt, 1H); ESI MS m/z 450 (MH) $^+$. Anal. ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$) Calcd: C, 64,84; H, 7,94; N, 21,17. Observado: C, 65,02; H, 7,67; N, 20,92.

Ejemplo 126

N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida (126). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxílico y 4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 31 %. pf 199-201 °C. TLC R_f 0,56 (CHCl₃-MeOH, 92,5:7,5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,47-1,63 (m, 4H), 2,35 (t, 2H), 2,44-2,58 (sa, 4H), 3,32-3,58 (m, 2H), 3,67 (t, 4H), 7,17 (c, 1H), 7,15-7,28 (m, 2H), 7,42-7,62 (m, 2H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,64 (c, 1H), 8,98 (dd, J = 6,9, 6,8 Hz, 1H); ESI MS m/z 430 (MH)⁺. Anal. (C₂₄H₂₇N₇O·0,25H₂O) Calcd: C, 66,42; H, 6,39; N, 22,59. Observado: C 66,34; H, 6,07; N, 22,23.

10 Ejemplo 127

N-(4-(4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (127). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe en el ejemplo 113. Rendimiento: 7 %. pf 130-134 °C. TLC R_f 0,10 (CHCl₃-MeOH, 95:5); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,66-1,78 (m, 4H), 2,45-2,54 (m, 2H), 2,64-2,74 (m, 4H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,82-3,94 (m, 4H), 6,91-7,00 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 2H), 7,76-7,86 (m, 2H), 7,97-8,05 (m, 2H), 8,27 (d, J = 0,76 Hz, 1H), 8,43-8,50 (m, 1H), 8,56 (s, 1H); ESI MS m/z 429 (MH)⁺. Anal. (C₂₄H₂₇N₇O) Calcd: C, 67,10; H, 6,34; N, 22,83. Observado: C, 66,72; H, 6,37; N, 22,53.

20 Ejemplo 128

3-bromo-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (128). Preparada a partir de 117 y N-bromosuccinimida. Rendimiento: 53 %. pf 64-66 °C. TLC R_f 0,48 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,49-1,67 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 2,66 (sa, 4H), 3,18 (sa, 4H), 3,25-3,38 (m, 2H), 6,95 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,50-7,62 (m, 2H), 7,64-7,73 (m, 2H), 8,42-8,24 (m, 1H), 8,5 (t, 1H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H); ESI MS m/z 463 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₂₇BrN₆O·0,6H₂O) Calcd: C, 57,94; H, 5,48; N, 16,21. Observado: C, 57,56; H, 5,06; N, 16,05.

30 Ejemplo 129

3-cloro-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (129). Una solución de 117 (0,100 g, 0,23 mmol) y N-clorosuccinimida (0,032 g, 0,23 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se purificó sobre cromatografía en una columna de sílice usando EtOAc:MeOH (80:20) para obtener 0,066 g (56 %) del producto deseado. pf 55-56 °C. TLC R_f 0,48 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,48-1,68 (m, 4H), 2,49 (t, 2H), 2,66 (sa, 4H), 3,18 (sa, 4H), 3,26-3,40 (m, 2H), 6,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,46-7,58 (m, 2H), 7,65-7,72 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,96-8,04 (m, 1H), 8,42-8,24 (m, 1H), 8,5 (t, 1H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H); ESI MS m/z 463 (MH)⁺. Anal. (C₂₅H₂₇ClN₆O·0,5H₂O) Calcd: C, 63,62; H, 5,98; N, 17,81. Observado: C, 63,45; H, 5,91; N, 17,60.

40 Ejemplo 130

N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida (130). Preparada a partir de ácido imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxílico y 4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina de una manera similar a como se describe para 113. Rendimiento: 16 %. pf 122-124 °C. TLC R_f 0,56 (CHCl₃-MeOH, 90:10); RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,51-1,68 (m, 4H), 2,44 (t, 2H), 2,67 (sa, 4H), 3,26-3,44 (m, 6H), 6,97 (ddd, J = 1,2, 1,2, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,31-7,65 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,78-7,88 (m, 1H), 8,03-8,12 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,40 (t, 1H), 8,56-8,60 (m, 1H); ESI MS m/z 497 (MH)⁺. Anal. (C₂₆H₂₇F₃N₆O·H₂O) Calcd: C, 60,69; H, 5,68; N, 16,33. Observado: C, 60,84; H, 5,51; N, 16,38.

50 Síntesis de intermedios de piperazinilbutilamina

4-(4-(6-(*tert*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina.

Etapa 1. Una solución de 4-(*tert*-butil)-6-cloro-2-metilpirimidina (7,98 g, 42,9 mmol) en etanol absoluto (100 ml) se añadió gota a gota a una solución en ebullición de piperazina (18,46 g, 215 mmol) en etanol (175 ml) durante un período de 2 horas. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con agua helada (1 l) y se agitó durante 15 minutos. Después de dejar reposar la mezcla durante una hora, el producto cristalino sólido obtenido se recogió por filtración y se secó a presión reducida sobre P₂O₅ para obtener 9,09 g (90 %) de 4-(*tert*-butil)-2-metil-6-(piperazin-1-il)pirimidina (K877-37). ESI MS m/z 289 (MH)⁺.

Etapa 2. Una mezcla de la piperazina anterior (7,5 g, 32,05 mmol), N-(4-bromobutil)-ftalimida (9,10 g, 32,05 mmol) y carbonato de potasio (5,30 g, 38,46 mmol) en acetonitrilo (200 ml) se agitó en temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de sílice usando CHCl₃-MeOH 98:2 como eluyente para obtener 11,5 g (82 %) de 2-(4-(4-(6-(*tert*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)isoidolina-1,3-diona (K877-38). ESI MS m/z 436 (MH)⁺.

Etapa 3. Una mezcla de lo anterior (11,5 g, 32,05 mmol), hidrato de hidrazina (5,51 g, 64,10 mmol) en metanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en éter (150 ml), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en una columna de sílice usando CHCl_3 -MeOH- NH_4OH (85:13:2) como eluyente para producir 7,6 g (94 %) del producto deseado. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,22 (s, 9H), 1,37-1,38 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 2H), 2,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,57 (s, 4H), 6,47 (s, 1H); ESI MS m/z 306 (MH) $^+$.

4-(4-(2-*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina. Este compuesto se preparó a partir de 2-(*terc*-butil)-4-cloro-6-metilpirimidina usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente. Rendimiento global: 48 %. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,25 (s, 9H), 1,26-1,38 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,28 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 6,46 (s, 1H); ESI MS m/z 306 (MH) $^+$.

4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina. Este compuesto se preparó a partir de 2-(*terc*-butil)-4-cloro-6-ciclopropilpirimidina. Rendimiento global: 28 %. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 0,83-0,88 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 1,34-1,38 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 2H), 2,28 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 6,49 (s, 1H); ESI MS m/z 332 (MH) $^+$.

4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina. Este compuesto se preparó a partir de 2-(*terc*-butil)-4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina. Rendimiento global: 33 %. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,36 (s, 9H), 1,48-1,61 (m, 4H), 2,38 (t, J = 7,25 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 5,15 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 6,59 (s, 1H); ESI MS m/z 360 (MH) $^+$.

4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina. Este compuesto se preparó a partir de 2,4-di-*terc*-butil-6-cloropirimidina. Rendimiento global: 46 %. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,24 (s, 9H), 1,27 (s, 9H), 1,34-1,49 (m, 4H), 2,29 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,47 (s, 1H); ESI MS m/z 348 (MH) $^+$. 4-(4-(2-(*terc*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina. Este compuesto se preparó a partir de 2-(*terc*-butil)-4-cloroquinazolina. Rendimiento global: 66 %. ESI MS m/z 342 (MH) $^+$. 4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butan-1-amina. Este compuesto se preparó a partir de 2-(*terc*-butil)-4-cloroquinazolina. Rendimiento global: 66 %. ESI MS m/z 319 (MH) $^+$.

Actividad biológica

Afinidad de unión. Las afinidades de los compuestos diana se determinaron usando experimentos de unión a radioligandos. Todos los experimentos de unión a radioligandos se realizaron de acuerdo con los métodos descritos previamente (Luedtke R. R. et al. Synapse 2000, 38, 438-449; Chu, W. et al. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 77-87; Taylor, M. et al. Synapse 2010, 64, 251-266). Se desarrollaron células HEK transfectadas de manera estable que expresan el receptor de dopamina D2 largo y el D3 humanos usando el vector de expresión bicistónico pIRESneo2 (Clontech, Palo Alto, Calif.). Los niveles de expresión de los receptores de dopamina D2 y D3 humanos en células HEK fueron 57.941 ± 14.686 fmol/mg de proteína y 4202 ± 1516 fmol/mg de proteína, respectivamente. Las curvas de competición se realizaron utilizando ^{125}I -IABN. Homogeneizados de membrana (50 μl) se suspendieron en tampón Tris-HCl 50 mM/NaCl 150 mM/EDTA 10 mM, pH 7,5 y se incubaron con 50 μl de ^{125}I -IABN a 37 °C durante 60 min. La unión inespecífica se definió usando (+)-butaclamol 4 μM . La concentración de radioligando usada fue aproximadamente igual al valor de K_d , y la concentración del inhibidor competitivo osciló en cinco órdenes de magnitud. La unión se terminó mediante la adición de tampón de lavado frío (Tris-HCl 10 mM/NaCl 150 mM, pH 7,4) y la filtración sobre un filtro de fibra de vidrio (Schleicher y Schuell No. 32). Los filtros se lavaron con 10 ml de tampón frío y se cuantificó la radiactividad. Se usó un contador gamma Packard Cobra para los radioligandos marcados con ^{125}I (eficiencia = 75 %). La concentración de proteína se determinó usando un reactivo BCA (Pierce) con albúmina de suero bovino como estándar de proteína. Los datos de los experimentos de inhibición competitiva se modelizaron usando un análisis de regresión no lineal para determinar la concentración de inhibidor que inhibe el 50% de la unión específica del radioligando (valor de CI_{50}). Las curvas de competición fueron modelizadas para un solo sitio. Los datos de las curvas de dosis-respuesta de competición se analizaron usando el programa Tablecurve (Jandel). Los valores de CI_{50} se convirtieron en constantes de disociación de equilibrio (valores de K_i) usando la corrección de Cheng y Prusoff. Los datos de afinidad de unión para los compuestos de ejemplo se enumeran en las tablas 1-3 junto con la relación de selectividad por D3 calculada (K_i de D2/ K_i de D3). Los datos muestran que la mayoría de los compuestos de la presente invención se unen a los receptores D3 con afinidad moderada a alta y son selectivos para el receptor de dopamina D3 respecto al receptor de dopamina D2.

Tabla 1. Datos de afinidad de unión para ureas

Comp	Ki de D3 (nM)	Ki de D2 (nM)	D2/D3
1	2,0 ± 0,2	124 ± 26,2	62
2	14,2 ± 2,9	303 ± 10,4	21
3	0,39 ± 0,10	21,0 ± 2,4	54
4	4,1 ± 1,0	294 ± 59,6	72
5 (Inv)	2,7 ± 0,1	366 ± 18,0	136
6 (Inv)	29,2 ± 5,3	12888 ± 2510	442
7	41,5 ± 9,1	3878 ± 1225	93
8 (Inv)	2,7 ± 0,7	470 ± 34	174
9	15,1 ± 2,8	515 ± 59,6	34
10	15,1 ± 4,2	337 ± 67,8	22
11 (Inv)	9,8 ± 1,2	1171 ± 128	119
12	26,9 ± 4,9	933 ± 91	35
13	43,1 ± 4,8	4044 ± 965	94
14	21,4 ± 3,4	738 ± 88,8	34
15	19,3 ± 1,6	582 ± 127	30
16	21,2 ± 1,4	894 ± 200	42
17	16 ± 0,8	843 ± 95	52
18	24,6 ± 4,9	759 ± 97,0	31
19	25,2 ± 5,5	861 ± 137	34
20	13,0 ± 0,7	762 ± 159	58
21	11,6 ± 0,9	557 ± 79,5	48
22	24,7 ± 5,4	928 ± 231	38
23	22,8 ± 4,2	802 ± 179	35
24	29,9 ± 5,6	1178 ± 265	39
25	16,6 ± 2,2	385 ± 58,5	23
26	8,7 ± 2,2	707 ± 96,2	81
27	29,6 ± 3,2	1049 ± 95,7	35
28	19,4 ± 4,8	428 ± 102	22
29	8,0 ± 1,6	740 ± 98,3	92
30	5,9 ± 1,1	455 ± 86,0	77
31	2,6 ± 0,3	97,4 ± 21,7	38

(continuación)

Comp	Ki de D3 (nM)	Ki de D2 (nM)	D2/D3
32	13,7 ± 3,1	1188 ± 67,4	87
33	8,6 ± 1,8	463 ± 55,1	54
34	12,7 ± 2,5	524 ± 42,2	41
35	12,8 ± 2,3	331 ± 51,9	26
36	16,7 ± 4,4	530 ± 45	32
37	29,0 ± 2,4	998 ± 252	34
38 (Inv)	3,5 ± 0,7	605 ± 62	173
39	12,2 ± 2,0	778 ± 29,5	64
40 (Inv)	2,3 ± 0,5	994 ± 106	432
41	22,9 ± 5,0	490 ± 70,0	21
42 (Inv)	2,3 ± 0,3	646 ± 1,5	281
43	15,0 ± 3,1	1022 ± 75,6	68
44	49,3 ± 11,2	1108 ± 104	22
45	25,1 ± 5,5	621 ± 143	25
46	31,9 ± 7,2	906 ± 169	28
47	1,9 ± 0,4	101,6 ± 11,0	53
48 (Inv)	11,0 ± 2,4	1621 ± 402	147
49	27,0 ± 3,9	1274 ± 291	47
50	18,4 ± 2,6	603 ± 104	33
51	44,1 ± 8,1	1290 ± 248	29
52	7,3 ± 1,6	680 ± 135	93
53	35,2 ± 8,2	713 ± 78,3	20
54	40,3 ± 7,2	1046 ± 149	26
55 (Inv)	3,0 ± 0,2	536 ± 118	182
56	9,5 ± 1,7	308 ± 29,9	33

Tabla 2. Datos de afinidad de unión para ureas adicionales

Comp	Ki de D3 (nM)	Ki de D2 (nM)	D2/D3
57	35,5 ± 7,2	644 ± 6,6	18
58	70,6 ± 14,8	789 ± 192	11
59	19,4 ± 4,1	342 ± 22,0	18
60	46,6 ± 9,1	570 ± 119	12
61	48,0 ± 10,8	896 ± 193	19
62	106 ± 5,5	1519 ± 344	14
63	19,2 ± 3,6	359 ± 45,8	19
64	9,8 ± 2,0	167 ± 25,5	17

ES 2 734 268 T3

(continuación)

Comp	Ki de D3 (nM)	Ki de D2 (nM)	D2/D3
65	8,6 ± 1,1	128 ± 25,8	15
66	9,6 ± 2,2	125 ± 25,3	13
67	73,8 ± 17,5	626 ± 143	8
68	13,8 ± 2,4	184 ± 46,6	13
69	29,8 ± 3,8	215 ± 54,1	7
70	33,5 ± 8,0	215 ± 36,3	6
71	27,4 ± 3,8	281 ± 46,5	10
72	84,2 ± 20,3	820 ± 178	10
73	130 ± 13	990 ± 192	8
74	66,8 ± 16,3	585 ± 72,7	9
75	9,9 ± 1,7	59,3 ± 7,5	6
76	18,0 ± 3,0	125 ± 26,6	7
77	138 ± 28,8	981 ± 73,9	7
78	29,0 ± 4,8	448 ± 75,9	15
79	51,8 ± 11,4	834 ± 133	16
80	118 ± 20,1	863 ± 135	7
81	44,2 ± 8,2	507 ± 16,6	11
82	129 ± 21,9	668 ± 135	5
83	112 ± 19,1	1550 ± 349	14
84	95,7 ± 14,6	2608 ± 79,1	27
85	87,9 ± 22,8	2788 ± 942	32
86	110 ± 11,6	1849 ± 197	17
87	28,3 ± 5,3	382 ± 91	14
88	668 ± 122	10541 ± 2235	16
89	110 ± 21,6	1181 ± 180	11
90	128 ± 30,3	1341 ± 166	10
91	200 ± 47,6	1208 ± 211	6
92	166 ± 4,1	1352 ± 241	8
93	84,8 ± 21,3	560 ± 53	7
94	219 ± 23,8	5485 ± 1153	25
95	215 ± 45,5	5558 ± 1345	26
96	74,9 ± 15	>5000	>66
97	245 ± 46,4	2440 ± 175	10
98	1018 ± 201	6405 ± 1098	6
99	299 ± 37,8	7249 ± 754	24
100	5318±2215	>100.000	>18

(continuación)

Comp	Ki de D3 (nM)	Ki de D2 (nM)	D2/D3
101	57,1 ± 3,5	789 ± 45,7	14
102	19,2	962	50

Tabla 3. Datos de afinidad de unión para amidas

Comp	Ki de D3 (nM)	Ki de D2 (nM)	D2/D3
103(Inv)	9,4 ± 2,3	1510 ± 384	160
104(Inv)	35,3 ± 4,8	5162 ± 822	146
105	34,5 ± 7,6	1015 ± 68,2	29
106	62,0 ± 12,7	3092 ± 768	50
107	30,6 ± 7,4	970 ± 137	32
108	31,7 ± 7,4	809 ± 194	26
109	35,6 ± 1,4	337 ± 24,3	9
110	167 ± 8,5	1797 ± 257	11
111	9,3 ± 2,1	366 ± 33,7	39
112	8,4 ± 0,7	191 ± 32,9	23
113(Inv)	4,2 ± 0,6	511,3 ± 65,6	122
114	11,8 ± 1,1	435,5 ± 43,4	37
115	8 ± 1,6	450 ± 52,1	56
116	10,2 ± 1,8	654,8 ± 80,6	64
117	20,5 ± 3,5	572 ± 71,8	28
118	28,7 ± 4,9	1883 ± 488	66
119	45,4 ± 11,3	934 ± 222	21
120	28,8 ± 6,1	301 ± 63,1	10
121	27,3 ± 3,4	298 ± 74,1	11
122	18,8 ± 3,5	361 ± 71,1	19
123	78,2 ± 19,2	1452 ± 275	19
124	98,7 ± 24,3	4983 ± 843	50
125	134 ± 29,3	4604 ± 785	34
126	161 ± 26,2	1260 ± 142	8
127	253 ± 23,3	1133 ± 63,8	4
128	285 ± 77	2331 ± 785	8
129	323 ± 75	3561 ± 1947	11
130	524 ± 142	13567 ± 6256	26

5 Actividad funcional. *Ensayos de mitogénesis*. La estimulación agonista de los receptores de dopamina D2 o D3 conduce a un aumento de la actividad mitógena (Pilon, C. et al. Eur. J. Pharmacol. 1994, 268, 129-139). Estos ensayos se basan en la captación de ³H-timidina por las células que están proliferando.

Ensayo funcional de mitogénesis de D2: las células CHO que expresan los receptores D2 humanos (células CHO-D2) se mantuvieron en alfa-MEM con FCS al 10 %, pen-estrep al 0,05 % y 200 µg/ml de G418. Para medir la

estimulación de mitogénesis de D2 (ensayo agonista) o la inhibición de la mitogénesis de quinpirol (ensayo antagonista), se sembraron células CHOp-D2 en una placa de 96 pocillos a una concentración de 5.000 células/pocillo. Las células se incubaron a 37 °C en alfa-MEM con FCS al 10 %. Después de 48-72 horas, las células se enjuagaron dos veces con alfa-MEM libre de suero y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Las diluciones sucesivas de los compuestos de ensayo fueron hechas por el sistema de Biomek Robotics en alfa-MEM libre de suero. En el ensayo funcional para el agonismo, el medio se eliminó y se reemplazó con 100 µl de compuesto de ensayo en alfa-MEM libre de suero. En el ensayo de antagonistas, la dilución sucesiva del compuesto de ensayo del supuesto antagonista se añadió en 90 µl (1,1X de la concentración final) y se añadió quinpirol 300 nM (30 nM final) en 10 µl. Después de otras 24 horas de incubación a 37 °C, se añadieron a cada pocillo 0,25 µCi de [³H]timidina en alfa-MEM suplementado con FCS al 10 % y las placas se incubaron adicionalmente durante 2 horas a 37 °C. Las células se tripsinizaron mediante la adición de una solución de tripsina 10X (tripsina al 1 % en solución salina tamponada con fosfato libre de calcio-magnesio) y las placas se filtraron y se contaron como de costumbre. Se utilizó quinpirol como control interno y se incluyó dopamina con fines comparativos. Se utilizó butaclamol como antagonista estándar.

15 Ensayo funcional de mitogénesis de D3: Las células CHO que expresan receptores D3 humanos (células CHOp-D3) se mantuvieron en alfa-MEM con suero fetal bovino al 10 % (FBS, Atlas Biologicals), pen-estrep al 0,05 % y 200 µg/ml de G418. Para medir la estimulación de mitogénesis de D3 (ensayo agonista) o la inhibición de la mitogénesis de quinpirol (ensayo antagonista), se sembraron células CHOp-D3 en una placa de 96 pocillos a una concentración de 5.000 células/pocillo. Las células se incuban a 37 °C en alfa-MEM con FBS al 10 %. Después de 48-72 horas, las células se enjuagan dos veces con alfa-MEM libre de suero y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Las diluciones sucesivas de los compuestos de ensayo fueron hechas por el sistema de Biomek Robotics en alfa-MEM libre de suero. En el ensayo funcional para el agonismo, el medio se elimina y se reemplaza con 100 µl de compuesto de ensayo en alfa-MEM libre de suero. En el ensayo de antagonistas, la dilución sucesiva del compuesto de ensayo del supuesto antagonista se añadió en 90 µl (1,1X de la concentración final) y se añadió quinpirol 300 nM (30 nM final) en 10 µl. Después de otras 16 horas de incubación a 37 °C, se añadieron a cada pocillo 0,25 µCi de [³H]timidina en alfa-MEM suplementado con FBS al 10 % y las placas se incubaron adicionalmente durante 2 horas a 37 °C. Las células se tripsinizaron mediante la adición de una solución de tripsina 10X (tripsina al 1 % en solución salina tamponada con fosfato libre de calcio-magnesio) y las placas se filtraron y se contaron como de costumbre. Se utilizó quinpirol como control interno y se incluyó dopamina con fines comparativos. Se utilizó butaclamol como antagonista estándar. Los datos se analizaron mediante GraphPAD Prism y la potencia agonista se expresó como valores de CE₅₀ o % de estimulación y la potencia antagonista se expresó como valores de CI₅₀. En estos ensayos, en función del % de estimulación máxima en comparación con el agonista estándar quinpirol (100 %), los compuestos se clasificaron en las siguientes categorías: ≥ 90 % de agonista completo; 70-90 % agonista parcial a completo; <70 % agonista parcial; 0-20 % antagonista potencial. Las actividades intrínsecas de algunos de los compuestos de ejemplo se enumeran en la tabla 4 y la tabla 5.

Tabla 4. Actividad funcional de ureas en el ensayo de mitogénesis

Comp	CE ₅₀ agonista de D2 (nM)	E _{max} agonista de D2	Cl ₅₀ antagonista de D2 (nM)	I _{max} antagonista de D2	CE ₅₀ agonista de D3 (nM)	E _{max} agonista de D3	Cl ₅₀ antagonista de D3 (nM)	I _{max} antagonista de D3
3	ND	<20 % a 10 μ M	14,6 $\pm$ 5,5	91,0 % a 10 μ M	ND	<20 % a 10 μ M	3,43 $\pm$ 0,29	93,1 %
8	>10 μ M	<1 % a 10 μ M	440 $\pm$ 160	100 % a 10 μ M	>10 μ M	3 % a 10 μ M	125 $\pm$ 37	88,2 %
29	>10 μ M	<1 % a 10 μ M	232 $\pm$ 61	99,9 % a 10 μ M	>10 μ M	<5 % a 10 μ M	54,7 $\pm$ 9,4	83,8 %
32	>10 μ M	<1 % a 10 μ M	257 $\pm$ 90	100 % a 10 μ M	>10 μ M	<8 % a 10 μ M	195 $\pm$ 39	84,4 %
47	ND	<20 % a 10 μ M	286 $\pm$ 27	98,5 % a 10 μ M	ND	<20 % a 10 μ M	40 $\pm$ 15	96,8 %
48	ND	ND	ND	ND	> 10 μ M	<5 % a 10 μ M	2000 $\pm$ 480	81,2 %

Tabla 5. Actividad funcional de amidas en el ensayo de mitogénesis

Comp	CE ₅₀ agonista de D2 (nM)	Emax agonista de D2	Cl ₅₀ antagonista de D2 (nM)	I _{max} antagonista de D2	CE ₅₀ agonista de D3 (nM)	Emax agonista de D3	Cl ₅₀ antagonista de D3 (nM)	I _{max} antagonista de D3
113	ND	0 % a 10 µM	2300 ± 1100	ND	ND	0 % a 10 µM	157 ± 34	ND
114	ND	<1 % a 10 µM	205 ± 48	ND	ND	14 % a 10 µM	51 ± 21	ND
115	ND	<20 % a 10 µM	420 ± 120	96,6 % a 10 µM	ND	<20 % a 10 µM	245 ± 33	94,7 %
116	ND	<1 % a 10 µM	1160 ± 110	ND	ND	<1 % a 10 µM	637 ± 99	ND
117	ND	ND	ND	ND	ND	<20 % a 10 µM	120 ± 22	97,2 %

Actividad funcional. *Ensayo de adenilil ciclase en células completas.* La actividad intrínseca de los compuestos se evaluó determinando su capacidad para inhibir la estimulación dependiente de la forskolina (100 μ M) de la actividad de adenilil-ciclase usando un ensayo en células completas. Se realizó un ensayo de acumulación de AMP cíclico en células completas con células HEK transfectadas de manera estable que expresan receptores de dopamina D2 o D3 humanos. Este ensayo es una adaptación de un método publicado anteriormente (Su et al., Cyclic Nucleotide Res. 1976, 2, 257-285). Se han publicado detalles sobre este método (Chu, W. et al. Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 77-87; Taylor, M. et al. Synapse 2010, 64, 251-266). Se cultivaron células HEK confluentes (60-80 %) transfectadas con receptores de dopamina similares a D2 recombinantes en DMEM/suero fetal de ternera al 10 % que contenía geneticina en matraces de 75 cm³. El agrupamiento de ATP endógeno se marca radiactivamente preincubando las células en DMEM libre de suero/medio Hepes 25 mM que contiene 2 uCi/ml de [2,8-³H]-adenina (20-Ci/mmol) en una incubadora con CO₂ al 5 % a 37 °C durante 75 min. El medio radiactivo se eliminó por aspiración. Se añadió al matraz DMEM libre de suero (5,6 ml) que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4 y 0,1 mM del inhibidor de la fosfodiesterasa isobutilmetilxantina. Se retiró una parte alícuota de 400 μ l de células y se añadió a 50 μ l de forskolina (100 μ M) y 50 μ l de fármaco de ensayo o quinpirol en DMEM-HEPES. Las células se incubaron durante 20 minutos a 37 °C (agitando en vórtice cada 5 minutos). La reacción se terminó mediante la adición de 0,5 ml de ácido tricloroacético al 10 % (p/v) que contenía AMP cíclico sin marcar 1,0 mM como estándar de recuperación. Las fracciones tanto de [³H]-AMP cíclico como de [³H]-ATP se recolectaron después de la separación usando columnas de Dowex AG-50W-X4 y alúmina. El rendimiento final de [³H]-AMP cíclico se corrige para la recuperación en columna de AMP cíclico no marcado determinado espectrofotométricamente (DO₂₅₉). Los resultados se notifican como porcentaje de conversión de [³H]-ATP en [³H]-AMP cíclico. Los valores para el porcentaje de inhibición se notifican como el porcentaje real de inhibición de la acumulación de ³H-AMPC con respecto al ensayo realizado en ausencia de un compuesto de ensayo, menos la actividad basal. Los valores se notifican como valores medios $\pm$ S.E.M. El antagonista y agonista clásico del receptor de dopamina similar a D2 (haloperidol y quinpirol, respectivamente) se incluyeron en cada ensayo como compuestos de referencia. El porcentaje de respuesta máxima es el valor para la inhibición normalizada al valor para el agonista completo quinpirol. Las concentraciones para todos los compuestos fueron >10X el valor de Ki del compuesto en los receptores de dopamina D2 o D3 humanos, obtenidos a partir de experimentos de unión competitiva a radioligandos. Los datos para los compuestos de ejemplo se presentan en la tabla 6 y la tabla 7.

Tabla 6. Actividad funcional de ureas en el ensayo de ciclase

Comp	Conc (nM)	% de inhibición normalizada de ciclase de D2	Conc (nM)	% de inhibición normalizada de ciclase de D3
1	4000	91,4 $\pm$ 2,4	20	48,3 $\pm$ 9,4
3	500	61,0 $\pm$ 4,5	5	66,4 $\pm$ 16,4
4	3000	-9,2 $\pm$ 8,3	50	8,2 $\pm$ 4,2
5	4000	54,5 $\pm$ 4,5	30	73,4 $\pm$ 11,0
6	NA	ND	300	26,4 $\pm$ 4,6
7	40000	30,4 $\pm$ 14,6	500	42,4 $\pm$ 8,9
8	5000	-4,8 $\pm$ 4,1	50	60,7 $\pm$ 10,7
11	12000	24,4 $\pm$ 3,8	100	43,1 $\pm$ 9,4
13	NA	ND	400	61,9 $\pm$ 6,4
26	8000	34,0 $\pm$ 9,1	90	20,0 $\pm$ 6,2
29	8000	21,8 $\pm$ 6,6	80	60,9 $\pm$ 4,0
30	5000	6,1 $\pm$ 7,5	80	9,1 $\pm$ 5,8
32	NA	ND	200	40,8 $\pm$ 9,7
39	8000	-24,0 $\pm$ 7,0	200	19,8 $\pm$ 6,7
40	10000	-39,1 $\pm$ 12,5	30	30,0 $\pm$ 7,9
47	NA	ND	20	78,9 $\pm$ 17,1
48	NA	ND	200	64,3 $\pm$ 10,4
52	7000	-5,9 $\pm$ 5,4	80	11,6 $\pm$ 3,1
55	6000	6,3 $\pm$ 4,3	30	61,7 $\pm$ 6,4

Tabla 7. Actividad funcional de amidas en el ensayo de ciclase

Comp	Conc (nM)	% de inhibición normalizada de ciclase de D2	Conc (nM)	% de inhibición normalizada de ciclase de D3
103	NA	ND	100	51,6 ± 13,4
104	NA	ND	400	53,4 ± 13,0
113	5000	-1,9 ± 13,3	50	27,7 ± 7,0
115	NA	ND	100	37,8 ± 5,4
116	NA	ND	200	31,5 ± 7,0
120	4000	8,9 ± 5,0	300	47,4 ± 4,4

Actividad funcional. *Ensayos de reclutamiento de β -arrestina*. La potencia antagonista de los compuestos contra el reclutamiento, inducido por agonistas, de β -arrestina por D3R y D2LR se midió usando los kits DiscoverX PathHunter eXpress. En resumen, se sembraron células U2OS DRD3 (DiscoverX # 93-0591E3) y CHO-K1 DRD2L (DiscoverX # 93-0579E2) a una densidad de 2500 células/pocillo en placas de fondo transparente blancas de 384 pocillos (Corning # 3707) con reactivos de siembra en placa de células de PathHunter, CP0 (DiscoverX # 93-0563R0) y CP2 (DiscoverX # 93-0563R2), respectivamente, y se incubaron a 37 °C durante 48 horas. Para la determinación de los valores de CE_{80} de los agonistas estándar, las células se trataron con concentraciones múltiples (a partir de 190 nM, dilución 1:3, 12 puntos de dosis) de (+)-PD128907 (DiscoverX # 92-1163) para DRD3 y Pergolide (DiscoverX # 92-1162) para DRD2L. Después de la incubación a 37 °C durante 90 minutos, se añadió el reactivo de detección DiscoverX, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos y la luminiscencia se midió en un lector de placas Synergy 4 (BioTek). Los datos se representaron gráficamente y los valores de CE_{80} del agonista se calcularon usando el software GraphPad Prism. Para la actividad antagonista, las células se sembraron en placas como se describió anteriormente y se trataron con concentraciones múltiples (a partir de 500 nM, dilución semilogarítmica, 10 puntos de dosis) de los compuestos de ensayo en reactivo de siembra en placas con DMSO al 0,1 %. Después de una preincubación de 30 minutos a 37 °C, las células se trataron con una dosis a CE_{80} (PD128907 8 nM para DRD3 y Pergolide 6 nM para DRD2L) del agonista, y se incubaron a 37 °C durante 90 minutos adicionales. Después se añadió el reactivo de detección DiscoverX y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 60 minutos, se midió la luminiscencia y se calcularon los valores de CI_{50} . Los datos para los compuestos de ejemplo se presentan en la tabla 8 y la tabla 9.

Tabla 8. Actividad agonista de ureas en el ensayo de reclutamiento de β -arrestina

Comp	CI_{50} de D2 (nM)	CI_{50} de D3 (nM)	CI_{50} de D2/ CI_{50} de D3
5	376 ± 31	3,86 ± 2,51	97
8	>500	6,15 ± 0,33	>81
40	157 ± 11	0,80 ± 0,24	196
48	>500	28,1 ± 4,9	>18
55	>500	26,2 ± 10,2	>19

Tabla 9. Actividad agonista de amidas en el ensayo de reclutamiento de β -arrestina

Comp	CI_{50} de D2 (nM)	CI_{50} de D3 (nM)	CI_{50} de D2/ CI_{50} de D3
103	>500	6,75 ± 1,81	>74
104	>500	33,7 ± 14,3	>15
113	261 ± 54	0,56 ± 0,12	466
120	217 ± 10	7,20 ± 3,68	30
121	281 ± 43	28,8 ± 2,7	10

Actividad funcional. *Ensayos de unión de $[^{35}S]$ GTP γ S*. Células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan receptores D2L y D3 humanos sirvieron como fuente para las fracciones de membrana que se lavaron y se resuspendieron con tampón de ensayo que contenía Mg^{2+} , Na^+ , EGTA y albúmina de suero bovino. Los ensayos de unión de GTP γ S se realizaron en un volumen final de 0,5 ml para CHO D2 y 1 ml para CHO D3 que contenían fármaco de ensayo o dopamina (1 mM para células D2 y 100 μ M para células D3) como indicador de meseta de unión, $[^{35}S]$ GTP γ S (0,11 nM para CHO D2 y 0,07 nM para CHO D3, 1.250 Ci/mmol, Perkin Elmer, Boston, MA 02118); y

suspensión de membrana celular (en el tampón de ensayo y el GDP para una concentración final de 3 μ M para CHO D2 y 6 μ M para CHO D3). Después de la preincubación con los compuestos de ensayo, las membranas celulares y GDP durante 15 minutos a 30 °C en un baño de agua con agitación, se añadió [35 S]GTP γ S y se procedió a la incubación durante 45 minutos adicionales. Las membranas celulares se recogieron en un filtro Brandel GF/B con un recolector Brandel de 24 clavijas (Biomedical Research & Development Laboratories, Inc., Gaithersburg, MD). La unión inespecífica de [35 S]GTP γ S medida en presencia de 10 μ M de GTP γ S fue una fracción muy pequeña (5 % o menos) de la unión basal en ausencia del compuesto de ensayo y no afecta a la CE_{50} (concentración que produce la estimulación media máxima) del compuesto de ensayo estimada por ajuste logarítmico no lineal (modelo logístico) con OriginPro 7.0. La unión de meseta (estimulación de unión máxima) con el compuesto de ensayo se expresó como porcentaje de la unión máxima observada con el agonista completo dopamina (% de E_{max}). La actividad antagonista se evaluó ensayando una concentración fija del compuesto de ensayo y una concentración variable del agonista, dopamina (0,001 μ M - 100 μ M para CHO D2 y 0,1 nM - 10 μ M para CHO D3). K_e es la K_i funcional (constante de disociación en equilibrio) de un antagonista y se calcula de acuerdo con la ecuación: $[Compuesto\ de\ ensayo]/(CE_{50-2}/CE_{50-1} - 1)$, donde CE_{50-2} es el valor de CE_{50} en presencia del compuesto de ensayo y CE_{50-1} es el valor en ausencia del compuesto de ensayo. Los datos para los compuestos de ejemplo se presentan en la tabla 10.

Tabla10. Actividad antagonista en el ensayos de unión de [35 S]GTP γ S

Comp	K_e de CHO-hD2 (nM)	K_e de CHO-hD3 (nM)	K_e de D3/ K_e de D2
103	ND	18,7 $\pm$ 4,4	NA
113	111 $\pm$ 25	1,32 $\pm$ 0,35	84

Estudios *in vivo*. Efecto sobre la autoadministración de cocaína. Estos estudios se realizaron usando ratas Long Evans usando protocolos estándar (Quinlan M. G. et al. Psychopharmacol. 2004, 175, 53-59; Ranaldi, R. et al. Behav. Pharmacol. 2011, 22, 347-353). Las sesiones de autoadministración de cocaína se realizaron en dieciséis cámaras operantes; ocho que miden 30 x 22 x 27 cm (*l x anch x alt*) y las otras ocho que miden 26 x 26 x 30 cm (*l x anch x alt*). Cada cámara estaba situada dentro de una caja de atenuación de sonido y estaba equipada con dos palancas retráctiles, una luz blanca sobre cada palanca y una atadura. Un tubo de polietileno, cubierto por la atadura, conectaba el animal, a través de una conexión giratoria de fluido, a una jeringa en una bomba de jeringa (Razel, 3,33 rpm). La cocaína se disolvió en solución salina al 0,9 % para lograr dosis de 0,375, 0,75 y 1,5 mg/kg/inyección. El compuesto de ensayo 113 se disolvió en agua destilada para alcanzar dosis de 0, 3,75, 7,5 y 15 mg/kg y se administró en volúmenes de 1 ml/kg. Los animales se entrenaron para autoadministrarse cocaína (0,75 mg/kg/inyección) inicialmente con un programa de refuerzo de relación fija 1 (FR1) durante las sesiones diarias de 3 horas. Cada sesión comenzó con una inyección de cebado y las inyecciones de droga subsiguientes se obtuvieron mediante presiones de palanca. Al responder a una palanca activa, se activó la bomba de jeringa durante 4,5 s, lo que provocó la administración intravenosa de cocaína y la aparición de una luz blanca sobre la palanca activa durante 20 s. Las respuestas a una palanca inactiva fueron contadas pero no tuvieron consecuencias. Las palancas activa e inactiva (izquierda/derecha) se contrapesaron en los animales y se mantuvieron constantes durante la duración del experimento. Después de que los animales demostraron una tasa constante de autoadministración durante 3 sesiones consecutivas, se colocaron en un programa de refuerzo de relación progresiva (PR) comenzando con una de las tres dosis de cocaína elegidas al azar (0,375, 0,75 o 1,5 mg/kg/inyección). Todas las sesiones de entrenamiento de PR y los ensayos tuvieron 7 h de duración. El programa de PR requería que un animal emitiera progresivamente más respuestas para obtener infusiones sucesivas de cocaína (1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20...) durante una sesión (para obtener más información sobre el procedimiento, véase Richardson N. R. et al. J. Neurosci. Methods. 1996, 66, 1-11). Bajo este programa, el requisito para presionar la palanca llega a ser tan alto que eventualmente los animales dejan de responder y alcanzan un BP (punto crítico). El BP se definió operativamente como el número total de infusiones obtenidas antes de un período de una hora durante el cual no se obtuvieron infusiones. Los animales se ensayaron con una dosis del antagonista de D3 cuando demostraron BP estables. Los BP estables se definieron operativamente como tres BP consecutivos que no difirieron en más de 2 etapas de relación y no mostraron tendencias descendentes o ascendentes. El día del ensayo, a los animales se les inyectó 113 por vía intraperitoneal 10 minutos antes de la sesión de autoadministración. Cada animal se ensayó con una dosis del antagonista de D3, determinada al azar, a la mayor cantidad posible de las tres dosis de cocaína. Después de un ensayo en particular, la dosis de cocaína del animal se cambió a otra (se determinó al azar) y se estableció su BP inicial en la nueva dosis. El BP durante la sesión de ensayo se expresó como el porcentaje del BP promedio obtenido durante las últimas tres sesiones de referencia. El porcentaje de BP inicial y la relación final (es decir, el número de presiones de palanca requeridas para la infusión de BP) se analizaron usando análisis de varianza de dos vías (ANOVA) separados con una dosis de 113 y una dosis de cocaína como factores entre los grupos. Debido a que no todos los animales se ensayaron en cada nivel del factor de dosis de cocaína, este factor se trató como un grupo intermedio en lugar de un factor de medidas repetidas, lo que dio como resultado un ensayo más conservador. Los efectos significativos fueron seguidos por comparaciones por pares con los ajustes de Tukey. Responder para cocaína según el programa de refuerzo de RP se relacionó con las dosis de cocaína independientemente del tratamiento antagonista; en general, cuanto mayor sea la dosis de cocaína, mayores serán las relaciones finales completadas por las ratas (véase figura 1). Para comprender mejor cómo afectó el antagonista a la recompensa de la cocaína, se investigaron sus efectos sobre BP durante el ensayo como un porcentaje de BP durante el inicio para cada rata (figura 2). El compuesto 113 causó una reducción relacionada con la dosis en el

porcentaje de los BP de referencia, de modo que las dos dosis más altas (7,5 y 15 mg/kg) redujeron los BP en mayor grado que la dosis de 3,75 mg/kg (véase la figura 2). Los patrones de reducción de BP con las dosis de 7,5 y 15 mg/kg no parecían diferentes entre sí. Estas observaciones fueron apoyadas por los análisis estadísticos de los inventores. Específicamente, un ANOVA de dos vías en BP con dosis de 113 y dosis de cocaína como factores revelaron efectos principales significativos del antagonista del receptor D3 ($F(3, 97) = 12.1, p < 0.05$) y cocaína ($F(2, 97) = 5.52, p < 0.05$) pero no hay interacción entre estos factores. Las comparaciones post hoc de Tukey entre dosis de 113 revelaron que los animales que recibieron 3,75, 7,5 o 15 mg de 113 mostraron reducciones significativas en el porcentaje de BP inicial ($p < 0.05$) en comparación con el vehículo. La dosis de 3,75 mg de 113 difería significativamente del vehículo y las dosis de 15 mg ($p < 0.05$) pero no de la dosis de 7,5 mg. Por lo tanto, 113 causó una reducción relacionada con la dosis en los BP para la cocaína bajo un programa de refuerzo de PR.

Estudios in vivo. Efecto sobre la autoadministración de alimentos. Estos estudios se realizaron usando ratas Long Evans usando protocolos estándar. El entrenamiento y los ensayos se llevaron a cabo en cámaras operantes ventiladas y con atenuación del sonido que medían 30 x 21 x 18 cm. Cada cámara contenía dos palancas, una luz sobre cada una de las palancas y una cubeta para alimentos. Cada palanca se colocó a 2,5 cm del suelo barras y la cubeta de alimentos (que medía 5 x 5 cm) se centró entre las dos palancas. Un conjunto diferente de animales ($n=8$) fue entrenado para presionar una palanca reforzada por alimento en un programa de refuerzo FR1. Cada vez que se presionaba la palanca, se liberaban 2 bolitas de comida y se presentaba el estímulo luminoso durante 3 s. Cuando los animales demostraron el aprendizaje de la respuesta a la presión de la palanca, se definió operativamente como una respuesta durante cinco sesiones consecutivas de 10 minutos en las que el número total de recompensas por sesión fue superior a 100, los animales se colocaron en un programa de PR. Se permitió que los animales continuaran las sesiones diarias de autoadministración de alimentos según el programa de RP hasta que mostraran BP estables (los requisitos para los BP estables eran los mismos que en el procedimiento de autoadministración de cocaína descrito anteriormente). Después de que los BP se estabilizaron, los animales se analizaron con la dosis de 0 o 3,75 mg del compuesto 113 en el programa de PR. Posteriormente, los animales permanecieron en el programa de RP durante al menos 3 sesiones y hasta que se demostraron BP estables antes de ser ensayados con la otra dosis de 113. Se analizó el porcentaje de BP iniciales para la autoadministración de alimentos usando una prueba t de medidas dependientes que comparó las dosis de 0 y de 3,75 mg de 113. La dosis de 3,75 mg de 113, la dosis más baja de este compuesto que causó una reducción significativa en los BP de cocaína (figura 2), no afectó a la autoadministración de alimentos bajo un programa de refuerzo de PR (véase la figura 3). Una prueba de la t de medidas repetidas no mostró una diferencia significativa en el porcentaje de BP inicial entre dosis [$t(7) = 0.43, p = 0.66$]. Los resultados muestran que la dosis más baja de 113 que causó una reducción significativa en los BP para la recompensa de cocaína no afectó a los BP para la recompensa de alimentos.

Estudios in vivo. Efecto sobre la actividad locomotora. Estos estudios se realizaron usando ratas Long Evans usando protocolos estándar. Se usaron cámaras de actividad locomotora que medían 43 x 43 x 30 cm (l x anch x alt) para los experimentos de actividad locomotora. Cada cámara estaba equipada con ocho fotoemisores colocados a lo largo de la cámara a 6 cm por encima del suelo, cada uno emparejado directamente frente a una célula fotoeléctrica. Los recuentos de actividad locomotora se registraron cuando los rayos adyacentes fueron interrumpidos consecutivamente. Antes de recibir cualquier fármaco, los animales ($n=96$) se colocaron en cámaras de actividad locomotora para habituación, durante 2 horas por día durante 3 días consecutivos. Sobre la base de la puntuación de actividad locomotora obtenida durante la tercera sesión de habituación, los animales se asignaron a uno de los 9 grupos de tratamiento. Se usaron cuatro grupos para determinar si el compuesto 113 solo alteró la actividad locomotora y los 5 grupos restantes para determinar si 113 alteró la actividad locomotora inducida por la cocaína. Para los experimentos con 113 solo, cada uno de los cuatro grupos recibió una de 4 dosis de 113 (0, 3,75, 7,5 o 15 mg/kg) 10 minutos antes de la colocación en las cámaras de actividad. Para los experimentos de interacción de 113 con cocaína, a cada uno de los 4 grupos se les inyectó una de las 4 dosis del compuesto (0, 3,75, 7,5 o 15 mg/kg) 10 minutos antes de recibir 10 mg/kg de cocaína como segunda inyección. El quinto grupo recibió vehículo de 113 (agua desionizada) como la primera inyección y solución salina como la segunda. Todos los animales se colocaron en las cámaras de actividad locomotora inmediatamente después de la segunda inyección. Los recuentos locomotores en los experimentos de 113 solo y 113/cocaína se analizaron usando dos ANOVA de diseño mixto separados con dosis de 113 (entre grupos) e intervalos de 5 minutos (medidas repetidas) como factores. Las interacciones significativas fueron seguidas por ensayos de efectos simples de dosis de 113 en cada intervalo de tiempo. La figura 4 muestra los efectos de 113 administrado solo sobre la actividad locomotora espontánea. La dosis de 3,75 mg, que redujo significativamente los BP de cocaína y no tuvo ningún efecto sobre los BP de los alimentos, no tuvo ningún efecto sobre la actividad locomotora espontánea. Las dosis de 7,5 y 15 mg parecieron reducir la actividad locomotora en los primeros 5 minutos de ensayo, pero no afectaron a la actividad después de eso. Un ANOVA de diseño mixto de dos vías con dosis de 113 (entre grupos) e intervalo de tiempo (medidas repetidas) como factores mostró un efecto temporal significativo [$F(23, 621) = 64.12, p < 0.05$] pero ningún efecto de la dosis de 113 ni una interacción entre estos factores.

La figura 5 muestra los efectos de 113 en la actividad locomotora inducida por la cocaína. Los grupos tratados con cualquiera de las dosis de 113 y la cocaína mostraron menos actividad locomotora que el grupo de vehículo/cocaína, pero no menos que el grupo de vehículo/vehículo, durante los primeros 20 minutos de la sesión. Esta reducción de la actividad locomotora inducida por la cocaína parece estar relacionada con la dosis; las dosis de 113 más altas produjeron mayores reducciones en la locomoción inducida por la cocaína que las dosis más bajas. Un ANOVA de dos vías y diseño mixto con dosis de 113 (entre grupos) e intervalo de tiempo (medidas repetidas) como factores

mostró una interacción significativa de 113 x tiempo [$F(92, 805) = 2,9, P < 0,05$], un significativo efecto de la dosis de 113 [$F(4, 35) = 5,91, p < 0,05$] y un efecto temporal significativo [$F(23, 805) = 73,4, p < 0,05$]. Los ensayos de efectos simples de dosis de 113 en cada intervalo de tiempo mostraron efectos de dosis significativos en los intervalos de 5, 10, 15, 20, 30 y 35 minutos. Las pruebas post hoc de Tukey revelaron que el grupo de vehículo/cocaína difería significativamente del grupo de vehículo/vehículo en los intervalos de 10, 15, 20, 30 y 35 min, de la dosis de 113 de 15 mg en los intervalos de 5, 10, 15 y 20 min, de la dosis de 113 de 7,5 mg en los intervalos de 5 y 15 minutos y de la dosis de 113 de 3,75 mg en el intervalo de 15 minutos. Los resultados mostraron que 113 redujo la actividad locomotora en los primeros 5 minutos de la sesión, pero no después, y en general, ninguna de las dosis ensayadas produjo efectos significativos sobre la actividad locomotora espontánea en ningún momento durante las sesiones de ensayo. Sin embargo, 113 redujo significativamente la actividad locomotora inducida por la cocaína en una forma relacionada con la dosis.

Estudios in vivo. Efecto sobre el restablecimiento. Las ratas fueron entrenadas para autoadministrarse cocaína (1,0 mg/kg/inyección) bajo un programa de refuerzo FR1 en sesiones diarias de 3 horas y, después de que se estableció una respuesta estable (como se describió anteriormente), el programa se cambió a FR3. Después de que se estableció una respuesta estable según el programa FR3, se inició el entrenamiento de extinción. La respuesta estable se definió de la siguiente manera: 12 sesiones consecutivas en las que el total de recompensas por sesión fue superior a 20 y en el que el total de recompensas por sesión para las últimas tres sesiones estuvo dentro de $\pm 10\%$ de la media de las tres sesiones. Durante las sesiones de extinción (cada una de 3 h de duración) se contabilizaron las respuestas en las palancas activas e inactivas, pero no produjeron consecuencias programadas. Para cualquier extinción de ratas, las sesiones continuaron hasta que emitió menos de 7 pulsaciones por hora en las palancas activa y menos de 7 pulsaciones por hora en la inactiva durante tres sesiones consecutivas. Después de que se cumplieron los criterios de extinción, cada rata se ensayó en una sesión de restablecimiento de 1 hora; cada rata recibió una inyección ip de vehículo o una de las 3 dosis del compuesto de ensayo y 20 minutos más tarde se colocó en la cámara operante. Al comienzo de la sesión de restablecimiento, las señales asociadas con la cocaína (luz encendida durante 20 s y bombeo durante 4,5 s) se presentaron dos veces, una a las 25 s y otra vez a los 2 minutos de la sesión. Al presionar la palanca activa se enciende la luz y se activa la bomba. Las presiones sobre la palanca inactiva no producen consecuencias. Para cada grupo, los datos consistieron en el número total de respuestas en la palanca activa y el número total de respuestas en la palanca inactiva durante el ensayo de restablecimiento. Los animales demostraron una reanudación de presionar la palanca activa durante el ensayo de restablecimiento inducido por impulso (véase el grupo de vehículo en la figura 6). Este efecto de restablecimiento se redujo en gran medida de manera relacionada con la dosis con dosis crecientes de 113 (véase la figura 6).

De acuerdo con la presente divulgación, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar solos o en asociación apropiada, y también se pueden usar en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables y otros compuestos farmacéuticamente activos. El agente activo puede estar presente en la composición farmacéutica en cualquier cantidad adecuada.

Los portadores farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la técnica. Normalmente, el portador farmacéuticamente aceptable es químicamente inerte para los compuestos activos y no tiene efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden incluir polímeros y matrices poliméricas.

La elección del portador se determinará en parte por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, rectal y vaginal son meramente ejemplares y no son de ninguna manera limitantes. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobrecitos, comprimidos, pastillas y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua, ciclodextrina, dimetilsulfóxido y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina y alcoholes de polietileno que incluyen polietilenglicol, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión, o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsulas pueden ser del tipo ordinario cubierta de gelatina dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas en comprimido pueden incluir una o más de los siguientes: lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponadores, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y portadores farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas para chupar pueden comprender el principio activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones y geles que contengan, además del principio activo, dichos portadores son como se conocen en la técnica.

Los compuestos solos o en combinación con otros componentes adecuados, se pueden convertir en formulaciones en aerosol para administrarse por inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano y nitrógeno. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones sin presión, tal como en un nebulizador o un atomizador.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. El compuesto se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o una mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, tal como poli(etilenglicol) 400, glicerol cetales, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Aceites, que se pueden usar en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen de cacahuete, soja, sésamo, aceite de algodón, maíz, de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados para uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El etil oleato y el isopropil miristato son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados. Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen metales alcalino grasos, amonio y sales de trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos, tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros de polioxietileno polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, β -aminopropionatos de alquilo, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contienen normalmente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 25 % en peso del principio activo en solución. Pueden utilizarse en tales formulaciones conservantes y tampones adecuados. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener uno más tensioactivos no iónicos que tengan un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, del inglés *hydrophile-lipophile balance*) preferentemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones varía preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 % en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilen sorbitán, tales como monooleato de sorbitán y aductos de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables también son bien conocidos por los expertos en la materia. La elección del excipiente se determinará en parte por compuesto particular, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente divulgación. Los siguientes métodos y excipientes son simplemente ilustrativos y no son limitantes en modo alguno. Los excipientes farmacéuticamente aceptables preferentemente no interfieren en la acción de los principios activos y no causan efectos secundarios adversos. Los portadores y excipientes adecuados incluyen disolventes tales como agua, alcohol y propilenglicol, absorbentes y diluyentes sólidos, agentes tensioactivos, agente de suspensión, aglutinantes de comprimidos, lubricantes, sabores y agentes colorantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitarias o de dosis múltiples, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado deshidratado por congelación (lío-filizado) que requiere solo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos estériles. Los requisitos para portadores farmacéuticos eficaces para composiciones inyectables son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Filadelfia, PA, Banker and Chalmers, Eds., 238-250 (1982) y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., 622-630 (1986). Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen pastillas que comprenden el principio activo en un sabor, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado; así como cremas, emulsiones y geles que contengan, además del principio activo, dichos portadores son como se conocen en la técnica. Además, las formulaciones adecuadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios mezclando con una variedad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas en aerosol que contengan, además del principio activo, los vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.

Un experto en la materia apreciará que están disponibles métodos adecuados para administrar de forma exógena un

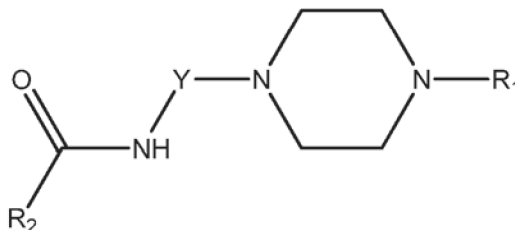
compuesto de la presente divulgación a un animal, y, aunque se puede usar más de una vía para administrar un compuesto particular, una vía particular puede proporcionar un método más inmediato y una reacción más eficaz que otra vía.

- 5 Con respecto a estas aplicaciones, el presente método incluye la administración a un animal, particularmente a un mamífero, y más particularmente a un ser humano, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto eficaz en el tratamiento de una afección que puede ser tratada con un agonista y/o antagonista de los receptores de dopamina. La dosis administrada a un animal, en particular, un ser humano, en el contexto de la presente invención debe ser suficiente para afectar a una respuesta terapéutica en el animal durante un período de tiempo razonable. Un experto en la materia reconocerá que la dosificación dependerá de una variedad de factores que incluyen la afección del animal, el peso corporal del animal, así como la gravedad.

La cantidad total del compuesto de la presente divulgación administrada en un tratamiento típico está preferentemente entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal para ratones, y entre aproximadamente 100 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, y más preferentemente entre 200 mg/kg y aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal para seres humanos por dosis diaria. Esta cantidad total se administra normalmente, pero no necesariamente, como una serie de dosis más pequeñas durante un período de aproximadamente una vez por día a aproximadamente tres veces por día durante aproximadamente 24 meses, y preferentemente durante un período de dos veces por día durante aproximadamente 12 meses. El tamaño de la dosis también estará determinado por la vía, el tiempo y la frecuencia de administración, así como por la existencia, la naturaleza y el alcance de cualquier efecto secundario adverso que pueda acompañar a la administración del compuesto y el efecto fisiológico deseado. Un experto en la materia apreciará que diversas afecciones o patologías, en particular afecciones o patologías crónicas, pueden requerir un tratamiento prolongado que implica múltiples administraciones.

Realizaciones ejemplares de la presente divulgación incluyen:

Realización A. Un compuesto representado por la siguiente fórmula I



Fórmula I

en los que:

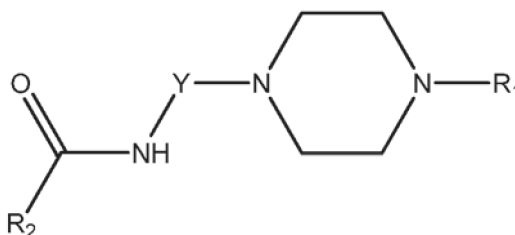
Y es una cadena de hidrocarburo no ramificada, saturada o insaturada con 2-5 átomos de carbono,

R₁ = arilo,

R₂ = NR₃R₄ en el que R₃ y R₄ forman juntos un heterociclo,

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos.

Realización B. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I)



Fórmula I

En la que:

Y es una cadena de hidrocarburo no ramificada, saturada o insaturada con 2-5 átomos de carbono

R₁ = heterociclo distinto de benzotiofeno

R₂ = ciclohexilo 4-sustituido, piperidin-4-ilo o imidazo(1,2-a)azin-2-ilo 1-sustituido,

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos.

5

Realización C. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 4-fenil-N-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,
4-fenil-N-(4-(4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(3-ciano-5-(trifluorometil)fenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida, (Inv.)
N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida, (Inv.)
15 N-(4-(4-(6-metil-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida, (Inv.)
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida, (Inv.)
20 N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-clorofenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-clorofenil)piperazina-1-
carboxamida,
25 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)piperidina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciano-4-fenilpiperidina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2,3-diclorofenil)piperazina-1-
carboxamida,
30 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-metoxifenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-metoxifenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-metoxifenil)piperazina-1-
carboxamida,
35 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(*m*-tolil)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(*p*-tolil)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2,3-dimetilfenil)piperazina-1-
carboxamida,
40 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-cianofenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-cianofenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-
carboxamida,
45 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(pirazin-2-il)piperazina-1-
carboxamida,
50 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-3-il)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(piridin-4-il)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(pirimidin-2-il)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(pirazin-2-il)piperazina-1-
carboxamida,
55 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(quinolin-4-il)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropilpiperazina-1-carboxamida,
4-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,
60 4-benzoil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida,
(Inv.)
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)isoindolina-2-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-metoxiisoindolina-2-carboxamida,
(Inv.)
65 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-

- carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-
carboxamida, (Inv.)
4-([1,1'-bifenil]-2-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-
5 carboxamida,
4-([1,1'-bifenil]-3-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-
carboxamida,
4-([1,1'-bifenil]-4-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-
10 carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-idroxi-4-fenilpiperidina-1-
15 carboxamida,
4-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenoxipiperidina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-1-
20 il)piperidina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-
benzo[d]imidazol-1-il)piperidina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-ciano-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-
b]indol-2(5H)-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
25 carboxamida (Inv.),
N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(o-tolil)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-cianofenil)piperazina-1-
30 carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3,4-diclorofenil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-ciano-5-
(trifluorometil)fenil)piperazina-1-carboxamida,
35 4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-
il)butil)piperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-metilpiperazina-1-carboxamida,
40 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-etilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-isopropilpiperazina-1-carboxamida,
2-*bencil*-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropilpiperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(ciclopropilmetil)piperazina-1-
45 carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclohexilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidroquinolina-1(2H)-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)indolina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(3-cianobencil)piperazina-1-
50 carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-((4-clorofenil)(fenil)metil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-cinamilpiperazina-1-carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxamida,
55 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(1-metilpiperidin-4-il)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(fenilsulfonil)piperazina-1-carboxamida,
60 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-(4-clorofenil)-4-idroxi-piperidina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-ciclopropil-2-fenilpiperazina-1-
carboxamida,
N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenil-1,4-diazepano-1-carboxamida,
65 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilazepano-1-carboxamida,
4-fenil-N-(4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,

4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
 5 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-
 a]pirazina-7(8H)-carboxamida,
 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-
 7(8H)-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
 carboxamida (Inv.),
 10 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-
 2(5H)-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-
 2(5H)-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-
 15 b]indol-2(5H)-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-
 pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida,
 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
 20 carboxamida,
 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
 carboxamida,
 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
 carboxamida,
 N-(4-(4-(3,5-di-*terc*-butilfenil)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-carboxamida,
 25 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-8-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-
 2(5H)-carboxamida,
 4-fenil-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,
 4-fenil-N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
 30 carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-oxo-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilciclohexanocarboxamida, (Inv.)
 4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexanocarboxamida, (Inv.)
 N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilciclohexanocarboxamida,
 35 4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexanocarboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-4-
 carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-fenilpiperidina-4-carboxamida,
 1-bencil-N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperidina-4-carboxamida,
 40 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidina-
 4-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-ciclopropilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,
 45 (Inv.)
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina-2-
 carboxamida,
 50 N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(7-cloroquinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-
 carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-
 55 a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-((dimetilamino)metil)imidazo[1,2-
 a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2,6-di-*terc*-butilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*terc*-butil)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 60 N-(4-(4-(7-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]pirimidina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(quinazolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 3-bromo-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 65 3-cloro-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridina-2-carboxamida;

sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos y/o solvatos de los mismos. Realización D. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones A-C, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos y un portador farmacéuticamente aceptable.

Realización E. Compuestos para uso un método para tratar a un paciente que padece una afección que puede ser tratada con un antagonista o agonista parcial de los receptores D2 y D3 de dopamina, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones A-C, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos y/o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización D.

Realización F. Compuestos para uso en un método para tratar a un paciente que padece esquizofrenia, depresiones, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Parkinson, disquinesias, abuso de sustancias y recaída en el abuso de sustancias y adicción a sustancias tales como cocaína, metanfetamina, nicotina y alcohol, glaucoma, trastornos cognitivos, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por déficit de atención con hiperactividad, hiperprolactinemia, autismo, alteraciones motoras tales como acatisia, rigor, distonías, así como diversos trastornos del tracto urinario, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto o composición de acuerdo con cualquiera de las realizaciones A-C, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formas deuteradas de los mismos, isómeros de los mismos, solvatos de los mismos y mezclas de los mismos y/o una composición farmacéutica de acuerdo con la realización D.

Realización G. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones A-C, en el que dicho compuesto es una urea, que comprende hacer reaccionar una 4-aminobutilpiperazina con carbonildiimidazol y una amina secundaria.

Realización H. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones A-C, en el que dicho compuesto es una amida, que comprende el acoplamiento de una 4-aminobutilpiperazina con un ácido.

El término "que comprende" (y sus variaciones gramaticales) como se usa en el presente documento se usa en el sentido inclusivo de "que tiene" o "que incluye" y no en el sentido exclusivo de "que consiste solo en". Se entiende que los términos "un", "una" y "el/la" tal como se usan en el presente documento abarcan tanto el plural como el singular, a menos que se indique lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-(6-(*tert*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperazina-1-carboxamida,
 4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)piperazina-1-carboxamida,
 10 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3-(piridin-4-il)azetidina-1-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-5-metoxiisindolina-2-carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4,5-dihidro-1H-benzo[d]azepina-3(2H)-
 carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilpiperidina-1-carboxamida,
 15 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,3-b]indol-2(5H)-
 carboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)-4-fenilciclohexanocarboxamida,
 4-fenil-N-(4-(4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il)butil)ciclohexanocarboxamida,
 N-(4-(4-(2-(*tert*-butil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)butil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida,
 20 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 3. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y mezcla del mismo y/o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, para uso en un método para tratar a un paciente que padece una afección que puede ser tratada con un antagonista o agonista parcial de la dopamina D2 y D3.
- 30 4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y mezcla del mismo y/o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, para uso en un método para tratar a un paciente que padece esquizofrenia, depresiones, enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Parkinson, disquinesias, abuso de sustancias y recaída en el abuso de sustancias y adicción a sustancias que incluyen cocaína, metanfetamina, nicotina y alcohol, glaucoma, trastornos cognitivos, síndrome de las piernas inquietas, trastornos por déficit de atención con hiperactividad, hiperprolactinemia, autismo, trastornos motores que incluyen acatisia, rigor, distonías, así como trastornos del tracto urinario.
- 35

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho compuesto es una urea, que comprende hacer reaccionar una 4-aminobutilpiperazina con carbonildiimidazol y una amina secundaria.
- 40

6. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es una amida, que comprende el acoplamiento de una 4-aminobutilpiperazina con un ácido.